Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 B

Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen

Stand: 29.03.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 26
Abkürzungsverzeichnis ... 45
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 49
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 50
4.2 Methodik ... 61
4.2.1 Fragestellung ... 61
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 64
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 69
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 69
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 70
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 71
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 72
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 73
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 74
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 74
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 75
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 95
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 97
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 99
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 108
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 111
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 111
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 111
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 111
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 124
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 126
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 129
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 129
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 155
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 158
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 158
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT ... 159
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT ... 176
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 232
4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 248
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 318

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen ... 320
4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) ... 328
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 338
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 342
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 342
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 342
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 342
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 354
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 357
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche ... 359
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 360
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 361
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 403
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 406
4.3.2.1.3.1 Endpunkte – Indirekte Vergleiche aus RCT ... 407
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 769
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 802
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 802
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 802
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 803
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 803
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 804
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 804
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 805
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 805
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 805
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 805
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 806
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 807
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 812
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 812
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 814
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 822
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 823
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 823
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 823
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 823
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 824

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 825
4.7 Referenzliste 826
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 836
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 842
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 847
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 849
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 1031
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 1088
Anhang 4-G : Ergebnisse der ergänzenden Datenschnitte 1119

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 54

Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (aus indirekten Vergleichen) 57

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zbAM für die Teilpopulation der Patienten mit PD-L1-TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 66

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zbAM in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 67

Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zbAM in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den indirekten Vergleich 68

Tabelle 4-6: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit der zVT Pembrolizumab-Monotherapie in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den indirekten Vergleich 69

Tabelle 4-7: Übersicht über die patientenrelevanten Endpunkte in diesem Nutzendossier 76

Tabelle 4-8 Übersicht der Analysemodelle der Auswertung der Endpunkte pro Studie 88

Tabelle 4-9: Übersicht über die berichteten patientenrelevanten Endpunkte und die relevanten Studien für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 90

Tabelle 4-10 Übersicht über die berichteten patientenrelevanten Endpunkte und die relevanten Studien für die Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 91

Tabelle 4-11: Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen der Studien KEYNOTE 189 , KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 98

Tabelle 4-12: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 100

Tabelle 4-13: Übersicht der Subgruppenanalysen pro Endpunkt für die Studie KEYNOTE 189 103

Tabelle 4-14: Übersicht der Subgruppenanalysen pro Endpunkt für die Studie KEYNOTE 021G 104

Tabelle 4-15: Übersicht der Subgruppenanalysen pro Endpunkt für die Studie KEYNOTE 024 105

Tabelle 4-16: Übersicht der Subgruppenanalysen pro Endpunkt für die Studie KEYNOTE 042 105

Tabelle 4-17: Übersicht der Subgruppenanalysen pro Endpunkt für die Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G 106

Tabelle 4-18: Übersicht der Subgruppenanalysen pro Endpunkt für den indirekten Vergleich 107

Tabelle 4-19: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM 112
Tabelle 4-20: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden bei Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) – RCT mit dem zbAM 122
Tabelle 4-21: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden bei Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % – RCT mit dem zbAM 123
Tabelle 4-22: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zbAM, Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 127
Tabelle 4-23: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zbAM in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 128
Tabelle 4-24: Studienpool – RCT mit dem zbAM 129
Tabelle 4-25: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM 130
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM 134
Tabelle 4-27: Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 141
Tabelle 4-28: Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 142
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 144
Tabelle 4-30: Charakterisierung der ITT-Population für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G mit dem zbAM 147
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G mit dem zbAM (ITT-Population) 151
Tabelle 4-32: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) – RCT mit dem zbAM 155
Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM 158
Tabelle 4-34 Navigierbare Übersicht der auf Basis der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G ausgewerteten Endpunkte der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 159
Tabelle 4-35: Operationalisierung der Endpunktkategorie Mortalität 159
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zbAM 161
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 163

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G mit dem zbAM 165

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 167

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung für die Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G mit dem zbAM 169

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Meta-Analyse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G mit dem zbAM 171

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Meta-Analyse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G mit dem zbAM 173

Tabelle 4-43 Navigierbare Übersicht der auf Basis der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G ausgewerteten Endpunkte zur Morbidität der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 176

Tabelle 4-44: Operationalisierung der Endpunktkategorie Morbidität 176

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunktkategorie Morbidität in RCT mit dem zbAM 179

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 182

Tabelle 4-47: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 185

Tabelle 4-48: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 187

Tabelle 4-49: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 189

Tabelle 4-50: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 191

Tabelle 4-51: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 193

Tabelle 4-52: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 195

Tabelle 4-53: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 197

Tabelle 4-54: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 199

Tabelle 4-55: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM .. 201

Tabelle 4-56: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM .. 203

Tabelle 4-57: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM .. 205

Tabelle 4-58: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 207

Tabelle 4-59: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM .. 209

Tabelle 4-60: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 211

Tabelle 4-61: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM .. 213

Tabelle 4-62: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Brust) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 215

Tabelle 4-63: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 217

Tabelle 4-64: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey

Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 219

Tabelle 4-65: Deskriptive Übersicht der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten für die TPS Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 221

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 223

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G mit dem zbAM 226

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) aus der Meta-Analyse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)aus RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G mit dem zbAM 229

Tabelle 4-69 Navigierbare Übersicht der auf Basis der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G ausgewerteten Endpunkte zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 232

Tabelle 4-70: Operationalisierung der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität 232

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zbAM 234

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 235

Tabelle 4-73: Deskriptive Übersicht des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 236

Tabelle 4-74: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 238

Tabelle 4-75: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 240

Tabelle 4-76: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 242

Tabelle 4-77: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey

Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 244

Tabelle 4-78: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 246

Tabelle 4-79 Navigierbare Übersicht der auf Basis der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G ausgewerteten Endpunkte der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 248

Tabelle 4-80: Operationalisierung der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse 249

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zbAM 252

Tabelle 4-82: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 253

Tabelle 4-83: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 254

Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 255

Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 21G mit dem zbAM 260

Tabelle 4-86: Systematik zur Darstellung der spezifischen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT 266

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 267

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 269

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 271

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 273

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G 275

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G 276

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G 278

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G 281

Tabelle 4-95: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 283

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 287

Tabelle 4-97: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G 289

Tabelle 4-98: Übersicht der Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G 293

Tabelle 4-99: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Meta-Analyse auf Basis der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 295

Tabelle 4-100: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse aus der Meta-Analyse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G mit dem zbAM 296

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Meta-Analyse 303

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Meta-Analyse 305

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Meta-Analyse 307

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Meta-Analyse 309

Tabelle 4-105: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Meta-Analyse 311

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Meta-Analyse 316

Tabelle 4-107: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen für die Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 319

Tabelle 4-108: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Krankheitssymptomatik der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 321

Tabelle 4-109: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 323

Tabelle 4-110: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 325

Tabelle 4-111: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 326

Tabelle 4-112: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 327

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Dyspnoe mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 328

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Erschöpfung mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 329

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Alopezie mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 330

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Arm/Schulter) mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 330

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 334

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 335

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 336

Tabelle 4-120: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 338

Tabelle 4-121: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM für indirekte Vergleiche 343

Tabelle 4-122: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung bei Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % im indirekten Vergleich zum zbAM herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM 353

Tabelle 4-123: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die zVT bei Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % im indirekten Vergleich herangezogen wurden – RCT mit der zVT 354

Tabelle 4-124: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche 358

Tabelle 4-125: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche 360

Tabelle 4-126: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche 362

Tabelle 4-127: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM für indirekte Vergleiche 369

Tabelle 4-128: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche 370

Tabelle 4-129 Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 381

Tabelle 4-130 Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 381

Tabelle 4-131 Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 382

Tabelle 4-132 Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 383

Tabelle 4-133: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 384

Tabelle 4-134: Charakterisierung der ITT Population für die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 021G mit dem zbAM 387

Tabelle 4-135: Charakterisierung der ITT Population für die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 024 mit Pembrolizumab-Monotherapie für den indirekten Vergleich ... 390

Tabelle 4-136: Charakterisierung der ITT Population für die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042 mit Pembrolizumab-Monotherapie für den indirekten Vergleich ... 393

Tabelle 4-137: Charakterisierung der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie für den indirekten Vergleich ... 395

Tabelle 4-138: Charakterisierung der ITT Population für die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 mit Pembrolizumab-Monotherapie für den indirekten Vergleich ... 399

Tabelle 4-139: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) – RCT (für das zu bewertende Arzneimittel und für die zVT) für indirekte Vergleiche ... 403

Tabelle 4-140: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 406

Tabelle 4-141 Navigierbare Übersicht der auf Basis der Studien KEYNOTE 189, KEYNOTE 021 G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 ausgewerteten Endpunkte der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ... 408

Tabelle 4-142: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 408

Tabelle 4-143: Operationalisierung der Endpunktkategorie Mortalität ... 409

Tabelle 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche ... 411

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ... 415

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 021G für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 417

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit der zVT ... 419

Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 042 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT ... 421

Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus dem indirekten Vergleich der Meta-Analysen der Studien KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042 in der Patientenpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ... 423

Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM (Datenschnitt 08. November 2017) ... 426

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 021G für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM (Finale Analyse 31. Mai 2017) ... 428

Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT (Datenschnitt 09. Mai 2016)..... 430

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 042 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT (Datenschnitt 26. Februar 2018)..... 432

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042 für die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 %..... 434

Tabelle 4-155 Navigierbare Übersicht der auf Basis der Studien KEYNOTE 189, KEYNOTE 21G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 ausgewerteten Endpunkte der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 437

Tabelle 4-156: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 437

Tabelle 4-157: Operationalisierung der Endpunktkategorie Morbitität..... 438

Tabelle 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunktkategorie Morbidität in RCT für indirekte Vergleiche 443

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 448

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik aus der Studie KEYNOTE 024 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit der zVT 451

Tabelle 4-161 Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für den indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 189 vs. KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %) 463

Tabelle 4-162 Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung in den Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 für den indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 189 vs. KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 465

Tabelle 4-163 Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung in den Symptomskalen des EQ-5D-VAS für den indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 189 vs. KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 468

Tabelle 4-164: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 469

Tabelle 4-165: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 471

Tabelle 4-166: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 473

Tabelle 4-167: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM..... 475

Tabelle 4-168: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 477

Tabelle 4-169: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 479

Tabelle 4-170: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 481

Tabelle 4-171: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM..... 483

Tabelle 4-172: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM..... 485

Tabelle 4-173: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM..... 487

Tabelle 4-174: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM..... 489

Tabelle 4-175: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 491

Tabelle 4-176: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM..... 493

Tabelle 4-177: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 495

Tabelle 4-178: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM..... 497

Tabelle 4-179: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Brust) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 499

Tabelle 4-180: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 501

Tabelle 4-181: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 503

Tabelle 4-182: Deskriptive Übersicht der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 505

Tabelle 4-183: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit der zVT 507

Tabelle 4-184: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit der zVT 509

Tabelle 4-185: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 511

Tabelle 4-186: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 513

Tabelle 4-187: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 515

Tabelle 4-188: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 517

Tabelle 4-189: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 519

Tabelle 4-190: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 521

Tabelle 4-191: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 523

Tabelle 4-192: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 525

Tabelle 4-193: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 527

Tabelle 4-194: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 529

Tabelle 4-195: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 531

Tabelle 4-196: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 533

Tabelle 4-197: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 535

Tabelle 4-198: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Brust) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 537

Tabelle 4-199: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 539

Tabelle 4-200: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 541

Tabelle 4-201: Deskriptive Übersicht der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 543

Tabelle 4-202: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM (Datenschnitt 08. November 2017) 545

Tabelle 4-203: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) aus der Studie KEYNOTE 021G für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM (Finale Analyse 31. Mai 2017) 548

Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 551

Tabelle 4-205: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 042 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 554

Tabelle 4-206: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus dem indirekten Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegen Pembrolizumab-Monotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042) für die TPC Survey Population mit einem TPS ≥ 50 % 557

Tabelle 4-207 Navigierbare Übersicht der auf Basis der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024 ausgewerteten Endpunkte der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 560

Tabelle 4-208: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 560

Tabelle 4-209: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 561

Tabelle 4-210: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT für indirekte Vergleiche 564

Tabelle 4-211: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 567

Tabelle 4-212: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 569

Tabelle 4-213 Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für den indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 189 vs. KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %) 573

Tabelle 4-214: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 575

Tabelle 4-215: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 578

Tabelle 4-216: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 580

Tabelle 4-217: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 582

Tabelle 4-218: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 584

Tabelle 4-219: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 586

Tabelle 4-220: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 588

Tabelle 4-221: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 589

Tabelle 4-222: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 592

Tabelle 4-223: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 594

Tabelle 4-224: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 596

Tabelle 4-225: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 598

Tabelle 4-226 Navigierbare Übersicht der auf Basis der Studien KEYNOTE 189, KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 ausgewerteten Endpunkte der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 601

Tabelle 4-227: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 602

Tabelle 4-228: Operationalisierung der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse 603

Tabelle 4-229: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche 608

Tabelle 4-230: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 609

Tabelle 4-231: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 610

Tabelle 4-232: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 611

Tabelle 4-233: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population TPS ≥ 50 %) 612

Tabelle 4-234: Ergebnisse für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 613

Tabelle 4-235: Ergebnisse für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses aus der Studie KEYNOTE 021G für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 619

Tabelle 4-236: Ergebnisse für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus der Studie KEYNOTE 024 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit der zVT 624

Tabelle 4-237: Ergebnisse für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5), Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus der Studie KEYNOTE 042 für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit der zVT 629

Tabelle 4-238: Systematik zur Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT 634

Tabelle 4-239: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 189 635

Tabelle 4-240: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 189 639

Tabelle 4-241: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 189 641

Tabelle 4-242: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 189 643

Tabelle 4-243: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 021G 645

Tabelle 4-244: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 021G 649

Tabelle 4-245: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 021G 651

Tabelle 4-246: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 021G 653

Tabelle 4-247: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 024 655

Tabelle 4-248: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 024 664

Tabelle 4-249: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 024 666

Tabelle 4-250: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 024 669

Tabelle 4-251: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042 671

Tabelle 4-252: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042 681

Tabelle 4-253: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042 684

Tabelle 4-254: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042 688

Tabelle 4-255: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 189 690

Tabelle 4-256: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 189 694

Tabelle 4-257: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 021G 696

Tabelle 4-258: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse 31. Mai 2017) 700

Tabelle 4-259: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 024 702

Tabelle 4-260: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 024 706

Tabelle 4-261: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042 708

Tabelle 4-262: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042 712

Tabelle 4-263: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042 für indirekte Vergleiche 717

Tabelle 4-264: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklassen aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042 für indirekte Vergleiche 725

Tabelle 4-265: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042 für indirekte Vergleiche 732

Tabelle 4-266: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklassen aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042 für indirekte Vergleiche 740

Tabelle 4-267: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklassen aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042 für indirekte Vergleiche 748

Tabelle 4-268: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus der Meta-Analyse von KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042 für indirekte Vergleiche 756

Tabelle 4-269: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042 für indirekte Vergleiche 762

Tabelle 4-270: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %) 770

Tabelle 4-271 Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population (PD-L1 TPS ≥ 50 %)) 772

Tabelle 4-272: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Krankheitssymptomatik des indirekten Vergleichs (TPC Survey Population (PD-L1 TPS ≥ 50 %)) 773

Tabelle 4-273: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus dem indirekten Vergleich (TPC Survey Population (PD-L1 TPS ≥ 50 %)) 774

Tabelle 4-274: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse des indirekten Vergleichs (TPC Survey Population (PD-L1 TPS ≥ 50 %)) 775

Tabelle 4-275: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunktkategorie Immunvermittele unerwünschte Ereignisse des indirekten Vergleichs (TPC Survey Population (PD-L1 TPS ≥ 50 %)) 775

Tabelle 4-276 Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %) 777

Tabelle 4-277: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %) 780

Tabelle 4-278 Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Erschöpfung mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %) 781

Tabelle 4-279 Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Dyspnoe mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %) 782

Tabelle 4-280 Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Appetitverlust mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %) 783

Tabelle 4-281 Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %) 784

Tabelle 4-282 Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Arm/Schulter) mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %) 785

Tabelle 4-283 Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in anderen Körperregionen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %) 786

Tabelle 4-284: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EQ-5D VAS 10 Punkte mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %) 787

Tabelle 4-285: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EQ-5D VAS 7 Punkte mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %) 788

Tabelle 4-286 Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %) 794

Tabelle 4-287: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %) 795

Tabelle 4-288: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %) 799

Tabelle 4-289: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 803

Tabelle 4-290: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 803

Tabelle 4-291: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 804

Tabelle 4-292: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 805

Tabelle 4-293: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (aus indirekten Vergleichen) 808

Tabelle 4-294: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 822

Tabelle 4-295: Suche nach RCT mit dem zbAM in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 847

Tabelle 4-296: Suche nach RCT mit dem zbAM in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 847

Tabelle 4-297: Suche nach RCT mit dem zbAM für indirekte Vergleiche in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 847

Tabelle 4-298: Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 848

Tabelle 4-299: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS <50 % 849

Tabelle 4-300: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS <50 % 849
Tabelle 4-301: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥50 % 894
Tabelle 4-302: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥50 % 894
Tabelle 4-303: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 941
Tabelle 4-304: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥50 % 941
Tabelle 4-305: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zur zVT – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 985
Tabelle 4-306: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zur zVT – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 985
Tabelle 4-307: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 189 1031
Tabelle 4-308 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 021G 1054
Tabelle 4-309: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 024 1066
Tabelle 4-310: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 042 1079
Tabelle 4-311 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 189 1089
Tabelle 4-312 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 021G 1096
Tabelle 4-313 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 024 1101
Tabelle 4-314 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 042 1107
Tabelle 4-315: Übersicht über die Datenschnitte der für dieses Nutzendossier relevanten Studien 1119
Tabelle 4-316: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 1121
Tabelle 4-317: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %) 1121
Tabelle 4-318: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 1121
Tabelle 4-319 Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %) 1122
Tabelle 4-320: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 1123
Tabelle 4-321: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %) 1123

Tabelle-4-322: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 1124
Tabelle 4-323: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %) 1124
Tabelle 4-324: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 1125
Tabelle 4-325: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %) 1125
Tabelle 4-326: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 1125
Tabelle 4-327: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %) 1126
Tabelle 4-328: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %) 1127
Tabelle 4-329: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %) 1128
Tabelle 4-330: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %) 1128
Tabelle 4-331 Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %) 1129
Tabelle 4-332 Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %) 1129

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation 100

Abbildung 4-2: Evidenznetzwerk für den indirekten Vergleich nach Bucher zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und Pembrolizumab-Monotherapie 109

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM, Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 125

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM, Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ... 126

Abbildung 4-5: Zeit bis zum Therapiewechsel vom Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08. November 2017) 156

Abbildung 4-6: Zeit bis zum Therapiewechsel vom Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse: 31. Mai 2017) 157

Abbildung 4-7: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 08. November 2017) 164

Abbildung 4-8: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 021G für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 31. Mai 2017) 166

Abbildung 4-9: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 08. November 2017) 168

Abbildung 4-10: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 021G für TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 31. Mai 2017) 170

Abbildung 4-11: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus der Meta-Analyse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 172

Abbildung 4-12: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Gesamtüberleben für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse 173

Abbildung 4-13: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Meta-Analyse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 174

Abbildung 4-14: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung für die TPC Survey Population mit PDL1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse 175

Abbildung 4-15: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 08.11.2017) 184

Abbildung 4-16: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 186

Abbildung 4-17: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomsubskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 188

Abbildung 4-18: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomsubskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 190

Abbildung 4-19: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 192

Abbildung 4-20: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 194

Abbildung 4-21: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 196

Abbildung 4-22: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 198

Abbildung 4-23: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 200

Abbildung 4-24: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 202

Abbildung 4-25: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 204

Abbildung 4-26: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 206

Abbildung 4-27: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 208

Abbildung 4-28: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 210

Abbildung 4-29: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 212

Abbildung 4-30: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 214

Abbildung 4-31: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Brust) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 216

Abbildung 4-32: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 218

Abbildung 4-33: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 220

Abbildung 4-34: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 222

Abbildung 4-35: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 08.11.2017) .. 224

Abbildung 4-36: Zeit bis zur ersten Folgetherapie: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 08.11.2017) 225

Abbildung 4-37: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 021G für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Finale Analyse 31.05. 2017)..... 227

Abbildung 4-38: Zeit bis zur ersten Folgetherapie: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 021G für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Finale Analyse 31.05. 2017) 228

Abbildung 4-39: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 230

Abbildung 4-40: Zeit bis zur ersten Folgetherapie: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 231

Abbildung 4-41 Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse 231

Abbildung 4-42: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Globaler Geusndheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 237

Abbildung 4-43: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 239

Abbildung 4-44: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 für die Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM 241

Abbildung 4-45: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 243

Abbildung 4-46: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 245

Abbildung 4-47: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM.. 247

Abbildung 4-48: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 08.11.2017) .. 257

Abbildung 4-49: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08.11.2017)..... 258

Abbildung 4-50: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08.11.2017)..... 259

Abbildung 4-51: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08.11.2017)..... 260

Abbildung 4-52: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 021G (Datenschnitt: 31.05.2017) 262

Abbildung 4-53: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 021G (Datenschnitt: 31.05.2017)..... 263

Abbildung 4-54: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 021G (Datenschnitt: 31.05.2017)..... 264

Abbildung 4-55: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 021G (Datenschnitt: 31.05.2017)..... 265

Abbildung 4-56: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08.11.2017)..... 284

Abbildung 4-57: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende AEOSI für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08.11.2017)..... 285

Abbildung 4-58: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08. November 2017)..... 286

Abbildung 4-59: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse 31.05.2017) 290

Abbildung 4-60: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse 31.05.2017) 291

Abbildung 4-61: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse 31.05.2017)..... 292

Abbildung 4-62: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse..... 297

Abbildung 4-63: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für Unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse 298

Abbildung 4-64: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse 299

Abbildung 4-65: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse 299

Abbildung 4-66: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse 300

Abbildung 4-67: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse 301

Abbildung 4-68: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse 302

Abbildung 4-69: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse 302

Abbildung 4-70: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse 312

Abbildung 4-71: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse 312

Abbildung 4-72: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse..... 313

Abbildung 4-73: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse 314

Abbildung 4-74: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse 315

Abbildung 4-75: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse 315

Abbildung 4-76: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM für indirekte Vergleiche 356

Abbildung 4-77: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche 357

Abbildung 4-78: Evidenznetzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und Pembrolizumab-Monotherapie 409

Abbildung 4-79: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 08. November 2017) 416

Abbildung 4-80: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 021G für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 08. November 2017) 418

Abbildung 4-81: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 09. Mai 2016) 420

Abbildung 4-82: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 042 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 26. Februar 2018) 422

Abbildung 4-83: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Population mit einem TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G 424

Abbildung 4-84: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Population mit einem TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 425

Abbildung 4-85: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 08. November 2017) 427

Abbildung 4-86: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 021G für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 31. Mai 2017) 429

Abbildung 4-87: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 09. Mai 2016) 431

Abbildung 4-88: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 042 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 26. Februar 2018) 433

Abbildung 4-89: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung für die Population mit einem TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G 435

Abbildung 4-90: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung für die Population mit einem TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 436

Abbildung 4-91: Evidenznetzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und Pembrolizumab-Monotherapie (für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod) 438

Abbildung 4-92: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 450

Abbildung 4-93: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % 453

Abbildung 4-94: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % 454

Abbildung 4-95: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % 455

Abbildung 4-96: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % 456

Abbildung 4-97: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % 457

Abbildung 4-98: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % 458

Abbildung 4-99: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Mundschmerzen des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % 459

Abbildung 4-100: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % 460

Abbildung 4-101: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % 461

Abbildung 4-102: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % 462

Abbildung 4-103: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % 470

Abbildung 4-104: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 472

Abbildung 4-105: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 474

Abbildung 4-106: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 476

Abbildung 4-107: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 478

Abbildung 4-108: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 480

Abbildung 4-109: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 482

Abbildung 4-110: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 484

Abbildung 4-111: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 486

Abbildung 4-112: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 488

Abbildung 4-113: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 490

Abbildung 4-114: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 492

Abbildung 4-115: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 494

Abbildung 4-116: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 496

Abbildung 4-117: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 498

Abbildung 4-118: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Brust) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 500

Abbildung 4-119: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 502

Abbildung 4-120: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 504

Abbildung 4-121: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler des EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 506

Abbildung 4-122: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 508

Abbildung 4-123: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 510

Abbildung 4-124: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 512

Abbildung 4-125: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 514

Abbildung 4-126: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 516

Abbildung 4-127: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 518

Abbildung 4-128: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 520

Abbildung 4-129: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 522

Abbildung 4-130: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 524

Abbildung 4-131: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 526

Abbildung 4-132: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 528

Abbildung 4-133: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 530

Abbildung 4-134: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 532

Abbildung 4-135: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 534

Abbildung 4-136: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 536

Abbildung 4-137: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Brust) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 538

Abbildung 4-138: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 540

Abbildung 4-139: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 542

Abbildung 4-140: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 544

Abbildung 4-141: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 08. November 2017) 546

Abbildung 4-142: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 08. November 2017) 547

Abbildung 4-143: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 021G für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 31. Mai 2017) 549

Abbildung 4-144: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 021G für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 31. Mai 2017) 550

Abbildung 4-145: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 09. Mai 2016) 552

Abbildung 4-146: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 09. Mai 2016) 553

Abbildung 4-147: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 042 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 26. Februar 2018) 555

Abbildung 4-148: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 042 für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 26. Februar 2018) 556

Abbildung 4-149: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod für die Population mit einem TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G 558

Abbildung 4-150: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod für die Population mit einem TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 559

Abbildung 4-151: Evidenznetzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und Pembrolizumab-Monotherapie 561

Abbildung 4-152: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 08. November 2017) 568

Abbildung 4-153: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 09. Mai 2016) 570

Abbildung 4-154: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 09. Mai 2016) 571

Abbildung 4-155: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 09. Mai 2016) 572

Abbildung 4-156: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 576

Abbildung 4-157: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 579

Abbildung 4-158: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 581

Abbildung 4-159: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 583

Abbildung 4-160: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 585

Abbildung 4-161: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 587

Abbildung 4-162: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 589

Abbildung 4-163: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 591

Abbildung 4-164: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 593

Abbildung 4-165: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 595

Abbildung 4-166: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 597

Abbildung 4-167: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT 599

Abbildung 4-168: Evidenznetzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und Pembrolizumab-Monotherapie 603

Abbildung 4-169: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08. November 2017) 615

Abbildung 4-170: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08. November 2017) 616

Abbildung 4-171: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08. November 2017) 617

Abbildung 4-172: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08. November 2017) 618

Abbildung 4-173: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse: 31. Mai 2017) 620

Abbildung 4-174: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die Population mit einem TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse: 31. Mai 2017) 621

Abbildung 4-175: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse: 31. Mai 2017) 622

Abbildung 4-176: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse: 31. Mai 2017) 623

Abbildung 4-177: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09. Mai 2016) 625

Abbildung 4-178: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09. Mai 2016) 626

Abbildung 4-179: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09. Mai 2016) 627

Abbildung 4-180: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09. Mai 2016) 628

Abbildung 4-181: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018) 630

Abbildung 4-182: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018) 631

Abbildung 4-183: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018) 632

Abbildung 4-184: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018) 633

Abbildung 4-185: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) bei Unerwünschten Ereignissen gesamt für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189 637

Abbildung 4-186: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bei Unerwünschten Ereignissen gesamt für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189 638

Abbildung 4-187: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 021G 648

Abbildung 4-188: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems des Endpunktes Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 024 658

Abbildung 4-189: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Augenerkrankungen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 024 659

Abbildung 4-190: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 024 660

Abbildung 4-191: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 024 661

Abbildung 4-192: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Nieren und Harnwege des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 024 662

Abbildung 4-193: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 024 663

Abbildung 4-194: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 024 668

Abbildung 4-195: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018) 674

Abbildung 4-196: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts des Endpunkts

Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)..... 675

Abbildung 4-197: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Untersuchungen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)..... 676

Abbildung 4-198: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Stoffwechsel und Ernährungsstörungen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)..... 677

Abbildung 4-199: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Endokrine Erkrankungen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)..... 679

Abbildung 4-200: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)..... 680

Abbildung 4-201: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)..... 683

Abbildung 4-202: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)..... 686

Abbildung 4-203: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei Schwere unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)..... 687

Abbildung 4-204: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08. November 2017)..... 691

Abbildung 4-205: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08. November 2017)..... 692

Abbildung 4-206: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08. November 2017)..... 693

Abbildung 4-207: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für AEOSI gesamt für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse 31. Mai 2017)..... 697

Abbildung 4-208: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse 31. Mai 2017)..... 698

Abbildung 4-209: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse 31. Mai 2017) 699

Abbildung 4-210: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09. Mai 2016) 703

Abbildung 4-211: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die Population mit einem PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 024 (Finale Analyse 09. Mai 2016) 704

Abbildung 4-212: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit einem PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 024 (Finale Analyse 09. Mai 2016) 705

Abbildung 4-213: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für AEOSI gesamt für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)..... 709

Abbildung 4-214: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende AEOSI für die Population mit einem TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)..... 710

Abbildung 4-215: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)..... 711

Abbildung 4-216: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Endokrine Erkrankungen des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018) 714

Abbildung 4-217: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei AEOSI gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)..... 715

Abbildung 4-218: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G 719

Abbildung 4-219: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 720

Abbildung 4-220: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G 721

Abbildung 4-221: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 721

Abbildung 4-222: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G 722

Abbildung 4-223: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 722

Abbildung 4-224: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G 723

Abbildung 4-225: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 724

Abbildung 4-226: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G 758

Abbildung 4-227: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 759

Abbildung 4-228: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die Population mit einem PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G 760

Abbildung 4-229: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 760

Abbildung 4-230: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die Population mit einem PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G 761

Abbildung 4-231: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit einem TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 761

Abbildung 4-232: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 189 1053

Abbildung 4-233: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 021G modifiziert nach Langer et al. (86) 1065

Abbildung 4-234: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 024, modifiziert nach (120, 122) 1078

Abbildung 4-235: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 042 1087

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
AJCC	American Joint Comittee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase (Anaplastic Lymphom Kinase)
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ASaT	All Subjects as Treated
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BICR	Blinded Independent Central Review
cLDA	Constrained Longitudinal Data Analysis
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CrCl	Kreatinin-Clearance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Ansprechdauer (Duration of Response)
ECI	Event of Clinical Interest
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
(e)DMC	(External) Data Monitoring Committee
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EuroQoL-5 Dimensions)
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
IA	Interimanalyse
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
(ir)RECIST	(Immune-related) Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
irRC	Immune-related Response Criteria
ITC	Indirekter Vergleich (Indirect Treatment Comparison)
ITT	Intention to Treat
i. v.	intravenös
IVRS	Interaktives Voice Response System
IWRS	Integriertes Web Response System
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LQ	Lebensqualität
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Gesamtzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
NOS	Nicht weiter zu spezifizieren (Not Otherwise Specified)
NF-κB	Nuclear Factor 'Kappa-Light-Chain-Enhancer' of Activated B-Cells
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Krankheitsprogression (Prgression of Disease)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PDLC	Pre-defined Limit of Change
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome)

Abkürzung	Bedeutung
PT	Preferred Terms
Q3W	Alle drei Wochen
QLQ-C30	Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items (Quality of Life Questionnaire – Cancer 30)
QLQ-LC13	Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items (Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13)
Q-TWiST	Qualitätsadjustiertes Überleben gemäß der qualtiätsadjustierten Zeit ohne Symptomatik und Toxizität
RANKL	Receptor Activator of NF-κB
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RNA	Ribonukleinsäure
RPSFT	Rank-Preserving Structural Failure Time
SAP	Statistical Analysis Plan
SBRT	Stereotaktische Strahlentherapie
s. c.	Subkutan (subcutan)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
sPD-L1	Lösliches PD-L1 (soluble PD-L1)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPC	Treatment of Physician’s Choice
TPS	Tumor Proportion Score
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TTE	Time To Event
TTST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Time to Subsequent Therapy)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal

Abkürzung	**Bedeutung**
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WFRT	Weitfeld-Strahlentherapie
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens einer Pembrolizumab (KEYTRUDA®)-Kombinationstherapie mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen.

Hinsichtlich der zVT folgt MSD der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im vorliegenden Anwendungsgebiet, wonach zwei Teilpopulationen in Abhängigkeit der Programmed cell Death Ligand 1 (PD-L1)-Expression benannt wurden:

- Patienten mit PD-L1-Expression < 50 %[1] (Tumor Proportion Score [TPS])
- Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 50 % (TPS)

Folgende unterschiedliche zVT wurden in Abhängigkeit der PD-L1-Expression benannt:

Patienten mit PD-L1-Expression < 50 % (TPS) (inkl. Nicht-Exprimierer):

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (1))[2]

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel.

[1] Im gesamten Dossierverlauf beinhaltet die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % auch Nicht-Exprimierer

[2] Die vom G-BA zitierte Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (1) wurde aktualisiert und trat am 05.01.2019 (siehe https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/15/#tab/beschluesse/details/3533) in Kraft. Carboplatin ist entsprechend der aktualisierten Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie nur für Patientinnen und Patienten angezeigt, die für eine Platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin infrage kommen. Die Auswahl der Platin-Komponente [Carboplatin oder Cisplatin] sollte sich im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren (2).

Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 50 % (TPS):

- Pembrolizumab-Monotherapie

Dem Beratungsgespräch mit dem G-BA folgend, werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie in Anlehnung an die unterschiedlichen zVT getrennt nach dem Biomarker PD-L1 TPS (< 50 % vs. ≥ 50 %) dargestellt.

Der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie wird in diesem Nutzendossier in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) gegenüber einer Platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin gemäß Off-Label Verordnung) abgeleitet und entspricht einem direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT. In der Teilpopulation mit PD-L1TPS ≥ 50 % wird der Zusatznutzen gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie abgeleitet, welches auf Basis eines indirekten Vergleichs geschieht.

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um die benannte Fragestellung zu untersuchen, wurden für jede Teilpopulation eine systematische bibliografische Literaturrecherche und eine Studienregistersuche durchgeführt. Dabei wurde gemäß den in Tabelle 4-3, Tabelle 4-4, Tabelle 4-5 sowie Tabelle 4-6 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Studien gesucht, die erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC in der Erstlinienbehandlung untersuchen, deren Tumoren keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen aufweisen.

Die Prüfintervention ist eine Therapie aus Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie. Pembrolizumab muss dabei gemäß den Angaben der Fachinformation von KEYTRUDA® zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen als 30 minütige intravenöse Infusion angewendet werden (3, 4). Die Anwendung von Pemetrexed, Cisplatin bzw. Carboplatin in der Kombination mit Pembrolizumab richtet sich nach den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation bzw. den Angaben in der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL (2, 5-7). Der Studientyp wird auf randomisierte kontrollierte Studien eingegrenzt, die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV berichten.

In der Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ist die zVT eine platinbasierte Chemotherapie, die den Therapiestandard in der vorliegenden Indikation darstellt und die der G-BA als zVT benannt hat. Es werden RCT, die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten berichten, eingeschlossen. In der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ist die Vergleichsintervention Pembrolizumab-Monotherapie, die nach entsprechender Biomarker-Testung seit wenigen Jahren den neuen Therapiestandard in der vorliegenden Indikation

darstellt und die der G-BA in dieser Teilpopulation als zVT benannt hat. Der Behandlungszeitraum bzw. die Studiendauer werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden kann.

Datenquellen

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden im Anwendungsgebiet „*Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR oder ALK positive Tumormutationen*“ zwei randomisierte, kontrollierte Studien identifiziert. Somit basiert der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei erwachsenen Patienten in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) auf den Ergebnissen der doppelblinden, multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 189 (Evidenzstufe 1b) sowie den Ergebnissen der offenen, multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-II-Studie KEYNOTE 021G (Evidenzstufe Ib). Aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika und gleicher Operationalisierung der Endpunkte werden beide Studien in Form einer Meta-Analyse auf Basis patientenindividueller Daten zusammengefasst.

Die Zulassungsstudien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie. Die Studien evaluieren beide neben dem Gesamtüberleben, dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, auch den gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse. Zusätzlich werden in der Studie KEYNOTE 189 die patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der validierten Fragebögen EQ-5D, EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 evaluiert.

Für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % konnten keine direkt vergleichenden Studien zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab-Monotherapie identifiziert werden. Daher basiert die Ableitung des Zusatznutzens auf einem indirekten Vergleich über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie, für welchen neben den beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G auch die zwei RCT KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 identifiziert wurden. Für die Studien KEYNOTE 024 (Evidenzstufe 1b) und KEYNOTE 042 (Evidenzstufe 1b) liegen gleichermaßen die Ergebnisse auf Basis patientenindividueller Daten vor, so dass die Ergebnisse (analog zum Vorgehen für die Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021 G), in Form einer Meta-Analyse dargestellt werden.

Die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie. Die Studien evaluieren beide neben dem Gesamtüberleben, dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, auch den gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse. Zusätzlich werden in der Studie KEYNOTE 024 die patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der validierten Fragebögen EQ-5D, EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 evaluiert.

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

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

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

Für die Patientenpopulation mit PD-L1 TPS $\geq$ 50 % wird ein einfacher indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt (8).

Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Nutzen

Um die Versorgungssituation in Deutschland gemäß Zulassungsstatus und Arzneimittelrichtlinie abzubilden, wurde die Rationale für die Behandlung mit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum im Rahmen einer Prüfarztbefragung (Treatment of Physician's Choice Survey, TPC Survey) vor Randomisierung erhoben. Die Ergebnisse beider Teilpopulationen basieren auf der TPC Survey Population, welche sowohl alle Patienten umfasst, die vor Randomisierung seitens der Prüfärzte für eine Therapie mit Cisplatin und Pemetrexed ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Arzneimittelrichtlinie des G-BA patientenindividuell Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed „off-label" eingesetzt hat.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Nutzen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer):

Der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie wird für die Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) anhand eines **direkten Vergleichs vs. der zVT basierend auf zwei Zulassungsstudien** (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G) abgeleitet. Die für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogenen RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G besitzen auf Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und haben somit eine hohe Aussagekraft. Aus den Ergebnissen der Meta-Analyse der beiden RCT lässt sich somit ein **Beleg** für einen Zusatznutzen ableiten.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a]			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**			**Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a] vs. platinbasierte Chemotherapie[a]**	
Studien: KEYNOTE 189[b] + KEYNOTE 021G[b]	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d,e]**
Mortalität[f]								
Gesamtüberleben	182	60 (33,0)	Nicht erreicht [-;-]	108	58 (53,7)	12,1 [8,9; 20,9]	0,55 [0,38;0,79]	0,001
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	182	109 (59,9)	8,1 [6,5; 9,3]	108	85 (78,7)	5,1 [4,8; 7,0]	0,66 [0,49;0,88]	0,004
Morbidität								
Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen[g]								
Erschöpfung	161	88 (54.7)	1,4 [1,1; 2,1]	86	57 (66,3)	1,4 [0,8; 1,6]	0,73 [0,52; 1,03]	0,071
Übelkeit und Erbrechen	161	79 (49,1)	2,1 [1,4; 4,9]	86	46 (53,5)	1,6 [1,4; 5,3]	094 [0,65; 1,37]	0,748
Schmerzen	161	71 (44,1)	5,3 [2,5; 8,3]	86	43 (50,0)	2,6 [1,5; 5,3]	0,77 [0,52; 1,14]	0,195
Dyspnoe	161	62 (38,5)	7,4 [3,5; 19,5]	86	38 (44,2)	5,1 [2,8; 9,0]	0,88 [0,58; 1,35]	0,564
Schlaflosigkeit	161	49 (30,4)	Nicht erreicht [8,0; -]	86	34 (39,5)	4,1 [2,6; -]	0,71 [0,45; 1,12]	0,140
Appetitverlust	161	60 (37,3)	7,2 [4,9; -]	86	33 (38,4)	6,9 [2,8; -]	1,02 [0,66; 1,58]	0,917
Verstopfung	161	54 (33,5)	9,7 [8,0; -]	86	42 (48,8)	2,5 [1,6; 9,0]	0,59 [0,38; 0,90]	0,013
Diarrhö	161	49 (30,4)	Nicht erreicht [5,2; -]	86	28 (32,6)	11,3 [4,8; -]	0,92 [0,57; 1,48]	0,718
Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen[g]								
Dyspnoe	161	92 (57,1)	2,1 [1,4; 2,9]	86	47 (54,7)	2,6 [1.7; 3.7]	1,13 [0,78; 1,61]	0,521
Husten	161	53 (32,9)	15,2 [5,4; 15,6]	86	27 (31,4)	11,5 [4.1; -]	1,04 [0,65; 1,67]	0,863

Studien: KEYNOTE 189[b] + KEYNOTE 021G[b]	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a]			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a] vs. platinbasierte Chemotherapie[a]	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Hämoptoe	161	7 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	86	7 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,16; 1,31]	0,144
Mundschmerzen	161	60 (37,3)	7,4 [3,1; -]	86	26 (30,2)	Nicht erreicht [3.0; -]	1,21 [0,75; 1,94]	0,442
Dysphagie	161	31 (19,3)	Nicht erreicht [11,5; -]	86	21 (24,4)	11,8 [7.4; -]	0,72 [0,41; 1,26]	0,249
Periphere Neuropathie	161	65 (40,4)	6,0 [3,2; 9,0]	86	34 (39,5)	5,1 [2.9; 11.5]	0,84 [0,55; 1,29]	0,430
Alopezie	161	67 (41,6)	3,1 [2,1; -]	86	29 (33,7)	11,3 [4.8; -]	1,33 [0,85; 2,10]	0,215
Schmerzen (Brust)	161	46 (28,6)	12,1 [8,0; 19,5]	86	21 (24,4)	11,8 [7,4; -]	1,11 [0,65; 1,91]	0,694
Schmerzen (Arm/Schulter)	161	40 (24,8)	Nicht erreicht [11,1; -]	86	25 (29,1)	Nicht erreicht [3,6; -]	0,75 [0,45; 1,25]	0,265
Schmerzen (andere)	161	60 (37,3)	7,6 [4,3; -]	86	38 (44,2)	3,0 [2,6; 8,6]	0,71 [0,46; 1,09]	0,116
Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte (bzw. 7 Punkte) der EQ-5D VAS[g]								
EQ-5D VAS (10 Punkte)	161	71 (44,1)	5.1 [2,8; 7,8]	86	42 (48,8)	2.6 [1,4; 4,8]	0,83 [0,56; 1,24]	0,363
EQ-5D VAS (7 Punkte)	161	78 (48,4)	3.1 [2,1; 5,8]	86	45 (52,3)	2,1 [1,4; 4,5]	0,88 [0,60; 1,28]	0,502
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod[f]								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	182	105 (57,7)	10,2 [8,3; 12,0]	108	83 (76,9)	6,0 [4,9; 7,6]	0,60 [0,45; 0,80]	< 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[g]								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	161	70 (43,5)	5,2 [2,3; 9,7]	86	40 (46,5)	4,1 [2,5; 7,0]	1,02 [0,68; 1,52]	0,939
Körperliche Funktion	161	75 (46,6)	5,2 [2,7; 7,8]	86	45 (52,3)	2,9 [2,1; 4,9]	0,84 [0,57; 1,23]	0,369
Rollenfunktion	161	74 (46,0)	3,1 [1,7; 7,8]	86	43 (50,0)	2,7 [1,9; 5,0]	0,90 [0,62; 1,33]	0,605
Emotionale Funktion	161	49 (30,4)	17,7 [8,0; 17,7]	86	30 (34,9)	12,5 [3,6; -]	0,87 [0,55; 1,38]	0,555
Kognitive Funktion	161	73 (45,3)	5,5 [2,5; 7,4]	86	39 (45,3)	3,6 [2,2; 7,2]	0,95 [0,64; 1,42]	0,809
Soziale Funktion	161	87 (54,0)	2,1 [1,6; 4,8]	86	47 (54,7)	1,9 [1,4; 3,4]	0,90 [0,63; 1,30]	0,579
Unerwünschte Ereignisse[h]								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	180	180 (100,0)	0,4 [0,3; 0,6]	106	103 (97,2)	0,4 [0,4; 0,6]	1,05 [0,82; 1,34]	0,707
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[i]	180	78 (43,3)	66,0 [35.3; -]	106	52 (49,1)	35,4 [16,6; -]	0,79 [0,56; 1,13]	0,196
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	180	108 (60,0)	18,0 [13,3; 26,3]	106	74 (69,8)	14,6 [9,4; 18,0]	0,74 [0,55; 0,9957]	0,047
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	180	41 (22,8)	76,6 [69,6; -]	106	17 (16,0)	Nicht erreicht [79,7; -]	1,05 [0,59; 1,87]	0,859

	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a]			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a] vs. platinbasierte Chemotherapie[a]	
Studien: KEYNOTE 189[b] + KEYNOTE 021G[b]	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d,e]**
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	180	31 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	106	12 (11,3)	Nicht erreicht [72,3; -]	1,31 [0,67; 2,57]	0,424
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	180	13 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	106	1 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	6,97 [0,91; 53,51]	0,062
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	180	14 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	106	3 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,25 [0,64; 7,88]	0,204

a: Als Chemotherapie wurde im Rahmen der Studien die Kombination aus Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin untersucht.

b: Datenschnitt KEYNOTE 189: 08. November 2017; Datenschnitt KEYNOTE 021G: 31. Mai 2017

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Meta-Analyse: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, PD-L1 Status (≥ 1 vs. <1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariaten und stratifiziert nach Studie. Ergebnisse der Studie KEYNOTE 189 basieren auf Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Status (≥1 vs. <1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)

e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

f: Anzahl der Patienten: Intention to Treat (ITT); Ergebnisse basieren auf den Ergebnissen der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 + KEYNOTE 021G

g: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS); Ergebnisse basieren allein auf der Studie KEYNOTE 189

h: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated (ASaT); Ergebnisse basieren auf den Ergebnissen der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 + KEYNOTE 021G

AEOSI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EuroQoL-5 Dimensions); FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragenbogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; VAS: Visuelle Analogskala

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie führt im Vergleich zur zVT platinbasierte Chemotherapie zu einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patienten. Vorteile gegenüber platinbasierter Chemotherapie können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier zeigt sich analog zum Gesamtüberleben eine große Verbesserung für Patienten bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod. Darüber hinaus zeigen sich positive Effekte in der Symptomatik aufgrund der Verringerung von bedeutsamen Symptomen. Für die Lebensqualität zeigen sich keine Unterschiede. Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie führt im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zu einer bisher nicht erreichten deutlichen Verringerung von Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3 - 5). In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie und somit gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 VerfO des Gemeinsamen Bundesausschusses ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % liegt keine direkt vergleichende Studie von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der vom G-BA benannten zVT Pembrolizumab-Monotherapie vor. Gegenüber platinbasierter Chemotherapie liegt sowohl für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G), als auch für Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) hochwertige Evidenz in Form von vier randomisierten kontrollierten Studien vor. Daher ist die Basis der vorliegenden Nutzenbewertung für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher gegenüber der zVT über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed und entweder Cisplatin oder Carboplatin).. Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Unerwünschte Ereignisse werden die Daten der RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G als Meta-Analyse zusammengefasst und gegenüber der Meta-Analyse aus den beiden RCT KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 im indirekten Vergleich dargestellt. Alle im indirekten Vergleich berücksichtigten RCT besitzen auf Studien- und Endpunktebene (mit Ausnahme von patientenberichteten Endpunkten der KEYNOTE 024) ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Es liegt ein methodisch adäquat durchgeführter adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher vor. Aus den Ergebnissen des indirekten Vergleiches basierend auf diesen vier hochwertigen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial lässt sich somit mindestens ein **Hinweis** für einen Zusatznutzen ableiten. Darüber hinaus basieren die Ergebnisse auf der TPC Survey Population, welche sowohl alle Patienten umfasst, die vor Randomisierung seitens der Prüfärzte für eine Therapie mit Cisplatin und Pemetrexed ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Arzneimittelrichtlinie des G-BA patientenindividuell Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed „off-label“ eingesetzt hat. Somit sind die Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (aus indirekten Vergleichen)

	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a]			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a] vs. Pembrolizumab-Monotherapie**	
Studien: KEYNOTE 189[b] + KEYNOTE 021G[b] Vs. KEYNOTE 024[b]+ KEYNOTE 042[b]	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d,e]**
Mortalität								
Gesamtüberleben[f]	95	20 (21,1)	Nicht erreicht [-;-]	165	76 (46.1)	18,0 [14,8;24,9]	0,40 [0,20;0,79]	0,008
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	95	45 (47,4)	11,1 [9,2;-]	165	105 (63,6)	8,1 [5,4;12,9]	0,42 [0,25;0,71]	0,001

Studien: KEYNOTE 189[b] + KEYNOTE 021G[b] Vs. KEYNOTE 024[b]+ KEYNOTE 042[b]	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a] vs. Pembrolizumab-Monotherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Morbidität								
Krankheitssymptomatik Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen[g]								
Erschöpfung	82	56 (68,3)	1,6 [0,9;2,3]	73	34 (46,6)	6,7 [1,4;-]	1,26 [0,64;2,46]	0,500
Übelkeit und Erbrechen	82	50 (61,0)	2,1 [1,5;3,3]	73	20 (27,4)	15,9 [15,9;-]	2,05 [0,94;4,46]	0,070
Schmerzen	82	46 (56,1)	4,8 [2,2;7,9]	73	34 (46,6)	7,6 [2,1;11,8]	1,47 [0,70;3,07]	0,305
Dyspnoe	82	35 (42,7)	9,3 [5,7;-]	73	17 (23,3)	Nicht erreicht [9,9;-]	2,29 [0,94;5,58]	0,068
Schlaflosigkeit	82	35 (42,7)	11,1 [3,5;-]	73	15 (20,5)	Nicht erreicht [-;-]	1,29 [0,55;3,03]	0,553
Appetitverlust	82	42 (51,2)	5,7 [2,6;13,9]	73	24 (32,9)	Nicht erreicht [6,7;-]	1,41 [0,64;3,11]	0,396
Verstopfung	82	43 (52,4)	3,5 [2,1;9,3]	73	20 (27,4)	Nicht erreicht [11,8;-]	2,20 [0,98;4,96]	0,056
Diarrhö	82	22 (26,8)	Nicht erreicht [9,9;-]	73	15 (20,5)	Nicht erreicht [12,5;-]	1,78 [0,59;5,37]	0,309
Krankheitssymptomatik Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen[g]								
Dyspnoe	82	47 (57,3)	3,0 [2,1;5,7]	73	29 (39,7)	9,7 [3,5;-]	1,25 [0,59;2,65]	0,558
Husten	82	26 (31,7)	Nicht erreicht [9,3;-]	73	21 (28.8)	Nicht erreicht [8.5;-]	1,14 [0.46;2,82]	0,774
Hämoptoe	82	4 (4,9)	Nicht erreicht [-;-]	73	5 (6,8)	Nicht erreicht [-;-]	2,26 [0,30;16,81]	0,428
Mundschmerzen	82	33 (40,2)	Nicht erreicht [3,3;-]	73	14 (19,2)	Nicht erreicht [-;-]	2,60 [1,04;6,50]	0,041
Dysphagie	82	25 (30,5)	Nicht erreicht [9,5;-]	73	11 (15,1)	Nicht erreicht [-;-]	2,97 [0,96;9,14]	0,058
Periphere Neuropathie	82	37 (45,1)	8,4 [2,8;-]	73	21 (28,8)	Nicht erreicht [7,6;-]	2,11 [0,87;5,15]	0,099
Alopezie	82	36 (43,9)	7,0 [3,3;-]	73	7 (9,6)	Nicht erreicht [-;-]	5,59 [2,00;15,63]	0,001
Schmerzen (Brust)	82	18 (22,0)	Nicht erreicht [14,9;-]	73	14 (19,2)	Nicht erreicht [11,7;-]	0,86 [0,30;2,50]	0,786
Schmerzen (Arm/Schulter)	82	24 (29,3)	17,3 [12,2;17,3]	73	21 (28,8)	Nicht erreicht [5,8;-]	0,49 [0,19;1,25]	0,136
Schmerzen (andere)	82	42 (51,2)	7,4 [2,5;9,2]	73	33 (45,2)	7,6 [3,5;10,7]	1,08 [0,51;2,26]	0,846
Krankheitssymptomatik Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte (bzw. 7 Punkte) der EQ-5D VAS[g]								
EQ-5D VAS (10 Punkte)	82	41 (50,0)	5,8 [2,6;-]	73	28 (38,4)	Nicht erreicht [2,1;-]	1,40 [0,65;3,02]	0,394
EQ-5D VAS (7 Punkte)	82	44 (53,7)	2,8 [1,7;9,7]	73	32 (43,8)	3,6 [1,4;-]	1,43 [0,69;2,97]	0,337

Studien: KEYNOTE 189[b] + KEYNOTE 021G[b] Vs. KEYNOTE 024[b]+ KEYNOTE 042[b]	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a] vs. Pembrolizumab-Monotherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	95	41 (43,2)	18,0 [11,3;-]	165	105 (63,6)	10,3 [8,0;13,1]	0,52 [0,31;0,88]	0,015
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[g]								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen[g]								
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	82	44 (53,7)	4,9 [2,2;12,2]	73	29 (39,7)	Nicht erreicht [1,4;-]	1,06 [0,51;2,18]	0,881
Körperliche Funktion	82	42 (51,2)	5,8 [2,6;11,6]	73	36 (49,3)	7,6 [1,5;11,0]	1,15 [0,57;2,33]	0,701
Rollenfunktion	82	45 (54,9)	4,8 [1,6;8,1]	73	27 (37,0)	Nicht erreicht [3,5;-]	1,51 [0,71;3,19]	0,285
Emotionale Funktion	82	27 (32,9)	Nicht erreicht [7,9;-]	73	19 (26,0)	Nicht erreicht [11,8;-]	1,16 [0,46;2,93]	0,754
Kognitive Funktion	82	39 (47,6)	9,5 [3,0;13,8]	73	29 (39,7)	Nicht erreicht [3,5;-]	0,49 [0,23;1,04]	0,063
Soziale Funktion	82	48 (58,5)	2,3 [1,4;6,9]	73	22 (30,1)	Nicht erreicht [9,2;-]	2,41 [1,13;5,16]	0,023
Unerwünschte Ereignisse[h]								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	94	94 (100,0)	0,6 [0,4;0,9]	165	160 (97,0)	1,3 [1,0;2,1]	1,29 [0,84; 1,98]	0,240
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[i]	94	49 (52,1)	42,0 [21,4;-]	165	80 (48,5)	43,3 [31,6;90,1]	0,59 [0,32; 1,09]	0,094
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	94	70 (74,5)	16,0 [11,3;25,3]	165	88 (53,3)	37,6 [18,1;54,1]	1,52 [0,89; 2,58]	0,124
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	94	32 (34,0)	79,7 [59,3;-]	165	27 (16,4)	Nicht erreicht [-;-]	2,45 [0,82; 7,31]	0,108
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	94	29 (30,9)	Nicht erreicht [63,3;-]	165	51 (30,9)	105,1 [51,1;-]	0,59 [0,17; 2,06]	0,409
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	94	6 (6,4)	Nicht erreicht [-;-]	165	17 (10,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,17 [0,02; 1,48]	0,108
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	94	11 (11,7)	Nicht erreicht [-;-]	165	17 (10,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,41 [0,06; 2,86]	0,367

	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a] vs. Pembrolizumab-Monotherapie	
Studien: KEYNOTE 189[b] + KEYNOTE 021G[b] Vs. KEYNOTE 024[b]+ KEYNOTE 042[b]	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d,e]**

a: Als Chemotherapie wurde im Rahmen der Studien die Kombination aus Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin untersucht.

b: Datenschnitt KEYNOTE 189: 08. November 2017; Datenschnitt KEYNOTE 021G: 31. Mai 2017; Datenschnitt KEYNOTE 024: 09. Mai 2016; Datenschnitt KEYNOTE 042: 26. Februar 2018

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Studie

e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

f: Anzahl der Patienten: Intention to Treat (ITT); Ergebnisse basieren auf den Ergebnissen der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 + KEYNOTE 021G

g: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS); Ergebnisse basieren auf dem indirekten Vergleich der Studie KEYNOTE 189 gegenüber der Studie KEYNOTE 024

h: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated (ASaT); Ergebnisse basieren auf dem indirekten Vergleich basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 + KEYNOTE 021G gegenüber den Studien KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042

AEOSI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EuroQoL-5 Dimensions); FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; VAS: Visuelle Analogskala

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie führt im Vergleich zur zVT Pembrolizumab-Monotherapie zu einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des Gesamtüberlebens für die betroffenen Patienten. Vorteile gegenüber Pembrolizumab-Monotherapie können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier zeigt sich ein positiver Effekt bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod. Chemotherapie-assoziierte Effekte zeigen sich bei den Symptomskalen Mundschmerz und Alopezie. Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ein positiver Effekt in der Skala Kognitive Funktion und ein nachteiliger Effekt in der Skala Soziale Funktion. Bei unerwünschten Ereignissen zeigen sich keine Unterschiede zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zur zVT Pembrolizumab-Monotherapie. In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 VerfO des G-BA im Vergleich zu einer Pembrolizumab-Monotherapie und somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR oder ALK positive Tumormutationen.

Relevante Patientenpopulationen, Intervention und die Wahl der zVT werden im Folgenden näher erläutert, ebenso wie die patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet und die vorgelegten Studientypen.

Patientenpopulationen

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.[3]

Gemäß Indikationserweiterung wird KEYTRUDA® in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten angewendet, deren Tumoren unabhängig von der PD-L1-Expression eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen. Das für das vorliegende Nutzendossier maßgebliche Anwendungsgebiet unterscheidet sich zu dem im spezifischen Anwendungsbereich „metastasierendes NSCLC ohne Vorbehandlung“ bereits zugelassenen Anwendungsgebiet hinsichtlich der Kombinationsbehandlung, der speziellen Tumorhistologie sowie der Unabhängigkeit von einer PD-L1-Expression des Tumors.

Dem Ergebnis des Beratungsgespräches (Vorgangsnummer 2017-B-203) mit dem G-BA vom 27.11.2017 folgend, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie getrennt für die Teilpopulationen der Patienten mit PD-L1 TPS $\geq$ 50 % und für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) abgeleitet.

Intervention

Für die Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 200 mg, welche alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Im Rahmen der Kombination mit Pembrolizumab sollten Carboplatin in einer Wirkstärke von AUC-Wert 5 (bzw. 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF)) oder Cisplatin in einer Wirkstärke von 75 mg/m² und Pemetrexed in einer Dosis von 500 mg/m^2 über 10 Minuten ebenfalls alle drei Wochen intravenös gegeben werden. Die Patienten sollen mit der Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Pemetrexed bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (2-7).

Vergleichstherapie

MSD folgt der Entscheidung des G-BA aus dem Beratungsgespräch vom 27.11.2017 hinsichtlich der festgelegten zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie als Erstlininienbehandlung des

[3] Der Wortlaut des zugelassenen Anwendungsgebiets in Bezug auf „Platin-Chemotherapie“ schließt die Wirkstoffe Cisplatin als auch Carboplatin ein. Dies begründet sich mit den zur Zulassung eingereichten Studiendaten, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von KEYTRUDA® sowohl in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin als auch in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin belegen und auf dieser Grundlage somit für die Erteilung der Zulassung mit o. g. Wortlaut maßgeblich waren

metastasierenden, nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR-/ oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen (9):

Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

- Pembrolizumab-Monotherapie

Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)[4]

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Die Wahl der Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne Treibermutationen oder unbekanntem Mutationsstatus im Stadium IV wird von nationalen Leitlinien anhand der Tumor PD-L1-Expression getroffen (10, 11). Dabei wird für Patienten, deren Tumorzellen einen PD-L1 TPS ≥ 50 % aufweisen, eine Pembrolizumab-Monotherapie als Standardtherapie empfohlen (10, 11). Hier hat Pembrolizumab den vorherigen Standard, eine platinbasierte Chemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum abgelöst. Unabhängig der PD-L1-Expression ist Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC bei Tumoren ohne EGFR-, ROS1- oder ALK-Mutationen bereits von der Leitlinie der DGHO empfohlen (11). Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt weiterhin bei Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) eine Chemotherapie aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Gemcitabin oder eine andere platinbasierte Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab (10).

Carboplatin verfügt in Deutschland für die Therapie des NSCLC in der Erstlinie nur in Kombination mit nab-Paclitaxel über eine Zulassung, wird aber von der S3-Leitlinie sowie der

[4] Die vom G-BA zitierte Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (1) wurde aktualisiert und trat am 05.01.2019 (siehe https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/15/#tab/beschluesse/details/3533) in Kraft. Carboplatin ist entsprechend der aktualisierten Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie nur für Patientinnen und Patienten angezeigt, die für eine Platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin infrage kommen. Die Auswahl der Platin-Komponente [Carboplatin oder Cisplatin] sollte sich im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren (2)

Leitlinie der DGHO auch in anderen Kombinationen empfohlen (10, 11). Es liegt eine Verordnungsfähigkeit gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL für die Erstlinientherapie des NSCLC vor (2). Demnach ist Carboplatin in Kombination zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten verordnungsfähig, die hinsichtlich des zu erwartenden Toxizitätsprofils für Carboplatin im Rahmen einer platinbasierten Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum infrage kommen. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich laut Anlage VI zum Abschnitt K im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.

Um die Versorgungssituation in Deutschland gemäß Zulassungsstatus und Off-Label-Anwendung abzubilden, wird im vorliegenden Dossier der Therapieeffekt von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapien sowie Carboplatin-basierten „Off-Label" Kombinationschemotherapien untersucht. Hierzu wurde eine Befragung der Prüfarzte durchgeführt (TPC Survey), um die Gründe für die vor Randomisierung zugeteilte Behandlung zu erfassen. Details zu dem genauen Vorgehen des TPC Surveys werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse.

Studientypen

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

Datenquellen der Nutzenbewertung

Für das in diesem Dossier beschriebene Anwendungsgebiet fließen insgesamt vier Studien in die statistische Auswertung mit ein: KEYNOTE 189, KEYNOTE 021G, KEYNOTE 042 und KEYNOTE 024.

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.

Zur Beantwortung der Fragestellung aus Abschnitt 4.2.1 werden für die Auswahl der klinischen Studien im Folgenden Ein- und Ausschlussgründe definiert und in Tabelle 4-3, Tabelle 4-4, Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 abgebildet.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst die bewertungsrelevante **Patientenpopulation** der erwachsenen Patienten mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialen NSCLC, unabhängig der PD-L1-Expression, deren Tumoren keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen aufweisen und die für dieses Stadium bislang keine systemische Therapie erhalten haben.

Suche nach Studien für den direkten Vergleich

Die **Prüfintervention** ist eine Therapie aus Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie. Pembrolizumab muss dabei gemäß den Angaben der Fachinformation von KEYTRUDA® zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen als 30 minütige intravenöse Infusion angewendet werden (3, 4). Die Anwendung von Pemetrexed, Cisplatin bzw. Carboplatin in der Kombination mit Pembrolizumab richtet sich nach den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformation bzw. den Angaben in der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL (2, 5-7).

Gemäß des Beratungsgespräches mit dem G-BA vom 27.11.2017 (9) lautet die **Vergleichsintervention** für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus, oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie[5] (2)), oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel. Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % lautet die Vergleichsintervention: Pembrolizumab-Monotherapie.

Der **Studientyp** wird auf randomisierte kontrollierte Studien eingegrenzt, die Daten zu **patientenrelevanten Endpunkten** gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV berichten.

[5] Die vom G-BA zitierte Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (1) wurde aktualisiert und trat am 05.01.2019 (siehe https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/15/#tab/beschluesse/details/3533) in Kraft. Carboplatin ist entsprechend der aktualisierten Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie nur für Patientinnen und Patienten angezeigt, die für eine Platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin infrage kommen. Die Auswahl der Platin-Komponente [Carboplatin oder Cisplatin] sollte sich im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren (2)

Die **Studiendauer** bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitäten durchgeführt werden kann.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für einen direkten Vergleich des zbAM mit der vom G-BA genannten zVT sind in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 angegeben.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zbAM für die Teilpopulation der Patienten mit PD-L1-TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (Nicht E)**
1	Patientenpopulation	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- und ALK-positive Tumormutationen und PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)	Patienten unter 18 Jahren EGFR- und ALK-positive Tumormutationen Andere Therapielinie Andere Histologie Andere Erkrankungen oder Gesunde
2	Prüfintervention	Pembrolizumab (200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion) in Kombination mit Pemetrexed und Platin- Chemotherapie	Abweichende Dosierung oder abweichende Anwendung gemäß Fachinformation
3	Vergleichsintervention	Platinbasierte Chemotherapien[a]	Andere Therapien
4	Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
5	Studiendauer	Keine Einschränkungen	
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Alle anderen Studientypen
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen

a: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; Nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zbAM in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (Nicht E)**
1	Patientenpopulation	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- und ALK-positive Tumormutationen und PD-L1 TPS ≥ 50 %.	Patienten unter 18 Jahren EGFR- und ALK-positive Tumormutationen Andere Therapielinie Andere Histologie Andere Erkrankungen oder Gesunde
2	Prüfintervention	Pembrolizumab (200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion) in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie	Abweichende Dosierung oder abweichende Anwendung gemäß Fachinformation
3	Vergleichsintervention	Pembrolizumab-Monotherapie (200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion)	Andere Therapien
4	Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
5	Studiendauer	Keine Einschränkungen	
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Alle anderen Studientypen
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

Suche nach Studien für indirekte Vergleiche

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnte keine direkt vergleichende Studie von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie mit der zVT Pembrolizumab-Monotherapie identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3). Daher wird zusätzlich sowohl für das zbAM als auch für die zVT jeweils eine Suche nach relevanten Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich durchgeführt. Hinsichtlich der Vergleichsintervention werden keine Einschränkungen vorgenommen um mögliche Brückenkomparatoren identifizieren zu können.

Die Begründung für die Wahl der Kriterien hinsichtlich Patientenpopulation und patientenrelevanter Endpunkte entspricht jener für den direkten Vergleich. Die Ein- und

Ausschlusskriterien für die Suche nach Studien für den indirekten Vergleich sind in Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zbAM in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den indirekten Vergleich

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (Nicht E)**
1	Patientenpopulation	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- und ALK-positive Tumormutationen und PD-L1 TPS ≥ 50 %.	Patienten unter 18 Jahren EGFR- und ALK-positive Tumormutationen Andere Therapielinie Andere Histologie Andere Erkrankungen oder Gesunde
2	Prüfintervention	Pembrolizumab (200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion) in Kombination mit Pemetrexed und Platin Chemotherapie	Andere Dosierung oder abweichende Anwendung gemäß Fachinformation
3	Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	
4	Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
5	Studiendauer	Keine Einschränkungen	
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Alle anderen Studientypen
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score			

Tabelle 4-6: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit der zVT Pembrolizumab-Monotherapie in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den indirekten Vergleich

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (Nicht E)**
1	Patientenpopulation	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- und ALK-positive Tumormutationen und PD-L1 TPS ≥ 50 %.	Patienten unter 18 Jahren EGFR- und ALK-positive Tumormutationen Andere Therapielinie Andere Histologie Andere Erkrankungen oder Gesunde
2	Prüfintervention	Pembrolizumab-Monotherapie (200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion)	Andere Dosierung oder abweichende Anwendung gemäß Fachinformation
3	Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	
4	Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
5	Studiendauer	Keine Einschränkungen	
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Alle anderen Studientypen
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden

(Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (12). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherchen ist in den Abschnitten 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2 beschrieben.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (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 Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Suchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in den Abschnitten 4.3.1.1.3 und 4.3.2.1.1.3 beschrieben.

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: [1] Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierten Publikationen, [2] Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[6]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[7] bzw. STROBE-Statements[8] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

[6] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[7] 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.
[8] 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.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien werden mit Hilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Als primäre Informationsquelle werden Studienberichte herangezogen. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

Die Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien werden anhand folgender demografischer Merkmale und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung
- Region
- Hautfarbe
- Raucherstatus
- ECOG-Leistungsstatus
- Krankheitsstadium
- Ausmaß der Metastasierung.

- Tumorgröße zu Studienbeginn
- Vorliegen von Hirnmetastasen
- Histologie
- Adjuvante und neo-adjuvante Vortherapie
- Ausprägung der Tumor PD-L1-Expression (nur für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht Exprimierer))
- Platin-Chemotherapie (nur in der Studie KEYNOTE 189)

Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 4-7: Übersicht über die patientenrelevanten Endpunkte in diesem Nutzendossier

Endpunktkategorie	**Im Dossier dargestellte Endpunkte**
Mortalität	• Gesamtüberleben Weitere Wirksamkeitsendpunkte: • *Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung*
Morbidität	• Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod Krankheitssymptomatik: • EORTC QLQ-C30 • EORTC QLQ LC-13 • EQ-5D VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• EORTC QLQ-C30
Sicherheit	• Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen • Spezifische unerwünschte Ereignisse • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; VAS: Visuelle Analogskala	

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse sind gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV (Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands,

Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) patientenrelevant (13).

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (14, 15).

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens werden von der EMA als Surrogatendpunkte für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Die EMA fordert diese regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen (15, 16). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens ergänzend dargestellt.

Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[…] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung […]“, da sich „[…] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung […] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen […]“ können (17). Bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (18), EORTC QLQ-LC13 (19) und EQ-5D (20).

Zusätzlich wird die Zeit bis zur ersten Folgetherapie unter der Morbidität dargestellt, da das Einleiten einer weiteren antineoplastischen Therapie eine Belastung für den Patienten darstellt.

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurde (18, 21-23). Er umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu fünf verschiedene Fragen zu fünf Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), neun Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala „Globaler Gesundheitsstatus“ zusammengefasst werden.

Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den Globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (23).

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie deren Bedeutung für Patienten und ihre Lebensqualität näher erläutert.

Erschöpfung (Fatigue)

Die Fatigue ist ein überwältigendes, anhaltendes Gefühl der Erschöpfung, welches zu einer verminderten Fähigkeit, körperliche und geistige Arbeit auf dem gewohnten Niveau zu leisten, führt (24). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit, sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (24, 25). Bei Tumorpatienten kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (26). Die Betroffenen fühlen sich nicht nur körperlich eingeschränkt, sondern beschreiben ihre Erschöpfung auch als psychisches Problem. Neben Symptomen wie Konzentrationsproblemen und Vergesslichkeit, führt die Antriebslosigkeit dazu, dass selbst die einfachsten Anforderungen wie unüberwindbare Hindernisse erscheinen. In so einer Situation fällt es besonders schwer, Therapie- oder Rehabilitationsmaßnahmen durchzustehen (26). Die Fatigue ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, das deren Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (25, 27-29).

Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den am stärksten belastenden Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumortherapie. Dabei sind Intensität und Dauer der Symptomatik nicht nur von der Art oder Dosierung der eingesetzten Substanz abhängig, sondern auch von patientenindividuellen Risikofaktoren (30). Auch die Krebserkrankung selbst kann zu Unwohlsein führen (31). Während Erbrechen eindeutig durch das Hervorbringen verdauter Nahrung oder Mageninhalt durch die Speiseröhre und aus dem Mund heraus beschrieben wird, ist eine Definition von Übelkeit eher ein subjektives Gefühl. Es wird durch eine unangenehme und in Wellen auftretende Empfindung im Rachen, der Magengegend oder des Abdomen beschrieben, welches zu Brechreiz oder Erbrechen führen kann und oft mit einem widerwärtigen Geschmack oder Geruch verbunden ist (32). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (31).

Schmerzen

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird (33). Im Zuge des invasiven Ausbreitens von Tumorzellen im Körper werden verschiedene Stufen von Schmerzintensität von den Betroffenen wahrgenommen. Dabei kann ein gleichzeitiges Empfinden von akutem und chronischem Schmerz auftreten. Gewöhnlich

wird der Tumorschmerz als dumpfe, wunde, brennende, stechende, wehenartige, ziehende, schneidende oder krampfartige Empfindung beschrieben, die schrecklich und unerträglich für die Betroffenen sein kann (33). Obwohl Schmerzen behandelt werden können, fürchtet sich jeder Krebspatient davor. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen (34, 35).

Dyspnoe

Die Dyspnoe ist eine gestörte Art von Atmung, die nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen führt. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in und aus der Lunge gekennzeichnet, und führt zu Beschwerden, gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit. In der Folge kann es unter anderem zu einem Sauerstoffmangel, Nasenflügelatmung, Beklemmung, Fremitus und Unwohlsein kommen (36). Die Dyspnoe gehört zu den Symptomen, die von Krebspatienten am schlimmsten wahrgenommen werden und zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führt.

Schlaflosigkeit

Eine Unterbrechung der Dauer des Schlafs oder eine verminderte Schlafqualität führt zu Beeinträchtigungen des Alltags. Im Allgemeinen werden Schlaflosigkeit oder Schlafstörungen mit Arbeitsausfällen, Unfällen sowie psychischen und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht. Das Wachsein und die Schlaflosigkeit sind häufig mit psychologischen und physischen Faktoren wie emotionalem Stress, Schmerzen, Unwohlsein und Spannungen verbunden (37). Schätzungen zu Folge leiden 30 – 60 % der Krebspatienten unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung (38, 39).

Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Viele Krebspatienten leiden unter veränderten Stuhlgewohnheiten und vermindertem Appetit. Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können (40) sie mitunter über einen längeren Zeitraum existieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (41, 42). In der Folge werden Lebensaktivitäten eingeschränkt, aus denen sich Beeinträchtigungen psychosozialer Faktoren ergeben können. Bei einer Krebserkrankung wird die allgemeine Schwäche der Patienten durch die Belastungen gastrointestinaler Beschwerden noch verstärkt und deren Lebensqualität eingeschränkt (41).

Finanzielle Schwierigkeiten

Die EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ wird nicht als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt gemäß Sozialgesetzbuch (SGB) V betrachtet und wird somit in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Im Folgenden werden die einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie deren Bedeutung für Patienten und ihre Lebensqualität näher erläutert:

Globaler Gesundheitsstatus

Der Globale Gesundheitsstatus spiegelt ein gesamtheitliches Bild des allgemeinen Gesundheitszustands sowie der Lebensqualität wieder. Jede einzelne Subskala trägt dabei zu einer differenzierten und multidimensionalen Erfassung der Lebensqualität und wichtiger patientenrelevanter Informationen bei, die sich im Globalen Gesundheitsstatus widerspiegelt.

Körperliche Funktion

Körperliche Funktionsstörungen betreffen die Mobilität und Bewegung, kognitive Funktionseinschränkungen oder auch sensorische Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben wie bspw. beim Essen, Anziehen und Waschen. Im Besonderen zählen dazu körperliche Schwäche, Fatigue, fehlende körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Schlafprobleme, Übelkeit oder Erbrechen. Krebspatienten sind im Verlauf ihrer Therapie durch deren Nebenwirkungen oder Folgen stark eingeschränkt. Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl belastender Symptome und der Lebensqualität gezeigt werden (43).

Rollenfunktion

Eine Krebserkrankung kann außer körperlichen auch psychische und soziale Probleme verursachen. Zu den psychischen Funktionsstörungen trägt besonders die Einschränkung der emotionalen Funktionsfähigkeit und der emotionalen Rollenfunktion bei (44). Krebspatienten werden aus ihren alltäglichen Aufgaben und Lebensplänen herausgerissen und sind mit der Angst konfrontiert, ihre bisherigen Rollen (in Arbeit und Freizeitaktivitäten) nicht mehr gerecht zu werden. Viele Krebspatienten leiden unter einem Verlust sozialer Rollenfunktionen in der Partnerschaft, der Familie, im Berufsleben oder auch im individuellen Netzwerk (34).

Emotionale Funktion

Zu psychischen Problemen zählen alle Einschränkungen des allgemeinen psychischen Befindens: Sorgen der Krebspatienten, Progredienzangst, existenzielle und soziale Ängste, Depressivität, Niedergeschlagenheit, Demoralisierung, Antriebsstörungen oder ein sozialer Rückzug (45). Darüber hinaus können die Patienten an Problemen der Selbstwahrnehmung, Körperbildstörungen, Scham, Wut oder Aggression leiden. Eine allgemeine hohe psychische Belastung tritt bei sehr vielen Patienten auf. In einer Multizentrischen Studie von Mehnert (46), die Krebspatienten in allen Stadien einschloss, betrug die 4-Wochen-Prävalenz für eine psychische Erkrankung 31,8 %.

Psychische Belastungen, körperliche Funktionsstörungen und Schmerzen stehen dabei in enger Wechselwirkung. So können körperliche Funktionsstörungen oder Schmerzen die psychische Belastung erhöhen und auch psychische Belastungen können die wahrgenommenen körperlichen Einschränkungen verstärken (34).

Kognitive Funktion

Viele Krebspatienten oder Remissionspatienten leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (47). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von Krebs betroffen sind, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerung) und die exekutive Funktion (34, 48). Diese funktionale Dysfunktion steht im Zusammenhang

mit einer verminderten Produktivität, sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (49). Patienten berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität schwer beeinträchtigt (50).

Soziale Funktion

Auch soziale Probleme können zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen. Dazu zählen Einsamkeit, soziale Isolation, Kommunikationseinschränkungen, Einschränkungen der Kontaktfähigkeit oder der Entscheidungsfähigkeit und Konflikte in sozialen Interaktionen, zum Beispiel mit der Familie oder Angehörigen (34). In der Folge werden Lebensaktivitäten und soziale Interaktionen eingeschränkt, aus denen sich Beeinträchtigungen psychosozialer Faktoren ergeben können.

EORTC QLQ-LC13

Der EORTC QLQ-LC13 wird zur Erhebung der spezifischen Symptomatik bei Lungenkrebs angewendet (19). Der spezifische Fragebogen ist in Verbindung mit dem generischen EORTC QLQ-C30 ein geeignetes Instrument, um valide und zuverlässige Aussagen über den Zustand des Patienten treffen zu können (51). Er umfasst 13 Fragen von denen drei zu der Multi-Item-Skala Dyspnoe zusammengefasst werden und neun Einzelfragen zur Beurteilung der Symptome, Schmerzen, Husten, Mundschmerzen, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie und Hämoptoe. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (52, 53).

Aus Sicht von MSD greift jede Skala des EORTC QLQ-LC13 für den Patienten bedeutsame Symptome auf und eine Verringerung dieser bedeutsamen Symptome stellt für den Patienten einen besonderen Effekt in der Symptomatik dar.

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 sowie deren Bedeutung für Patienten und ihre Lebensqualität näher erläutert:

Dyspnoe

Die Dyspnoe ist eine gestörte Art von Atmung, die nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen führt. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet und führt zu gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit (36). Patienten mit Lungenkrebs sind besonders häufig von einer Dyspnoe betroffen. Demnach werden bis zu 70 % der Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs im Laufe ihrer Erkrankung eine Dyspnoe erfahren (54). Dyspnoe ist ein subjektiv wahrgenommenes Gefühl, das einhergeht mit einer anstrengenden, erstickenden, schweren Atmung, der Unfähigkeit genug Luft einzuatmen und beim Patienten ein starkes Engegefühl in der Brust hervorruft. Der mögliche Erstickungstod ist sowohl für den Patienten, als auch für die Betreuungsperson, ein beängstigendes und beklemmendes Gefühl (55). Diese Angst vor dem Ersticken ist besonders bei Patienten mit Lungenkrebs ausgeprägt und allein die Angst kann zu einem stärkeren Empfinden von Luftnot führen (54). Dyspnoe hat einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und kann

eine Beeinträchtigung alltäglicher Routinen, wie Schlafen, Arbeiten, Sport und Intimität nach sich ziehen. Dies kann zu vielfältigen psychologischen Konsequenzen führen wie Schuldgefühlen oder Depressionen, welche wiederum Auswirkungen auf das soziale Leben der Patienten haben (55).

Husten, Hämoptoe

Ein plötzlich auftretender, hartnäckiger oder schlimmer werdender chronischer Husten ist das häufigste Einzelsymptom von Lungenkrebs. Dem ohnehin geschwächten Körper des Betroffenen kostet der anhaltende Husten viel Kraft und verstärkt das Gefühl unzureichend Luft zu bekommen (56). Durch die Krebsbehandlung und den starken Husten können fragile Blutgefäße im Tumor platzen, sodass sich bei 20 % aller Lungenkrebspatienten ein Husten mit blutigem Auswurf (Hämoptysen) entwickelt. Das Abhusten großer Mengen Blut oder reinem Bluthusten (Hämoptoe) kann für den Patienten akut lebensbedrohlich werden, da frisches Blut oder getrocknete Blutklumpen die Atemwege versperren können. Bei einer massiven Hämoptoe mit einem Verlust von mindestens 200 ml Blut je 24 Stunden, liegt die Letalität bei etwa 40% (10).

Mundschmerzen

Eine Bestrahlung der Lunge kann zeitweise die Neubildung roter und weißer Blutzellen einschränken, was für den Patienten ein erhöhtes Risiko für systemische Infektionen bedeutet. Vereinzelt kann daraus eine orale Mukositis (Mundschleimhautentzündung) oder ein Pilzbefall in der Mundhöhle resultieren, was für die Betroffenen mit großen Schmerzen einhergeht (57). Oftmals treten Entzündungen im Mundraum auch 1-2 Wochen nach Beginn einer Chemotherapie auf. Die daraus entstehenden Wunden in der Mundhöhle fühlen sich für Betroffene wie kleine Schnitte oder Geschwüre an, die leicht bluten können und Eingangspforte für Krankheitserreger sind. Mundschmerzen beeinträchtigen die Lebensqualität der Betroffenen und führen häufig zu Dehydrierung, schlechtem Essverhalten und Gewichtsverlust (58).

Dysphagie

Dysphagie bedeutet, dass Betroffene mehr Zeit und Anstrengung aufwenden müssen, um Essen und Trinken vom Mund in den Magen zu befördern. Schluckbeschwerden werden von den Betroffenen auch mit großen Schmerzen assoziiert und treten meist dann auf, wenn es zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion kommt (59, 60). Die Mehrheit der Lungenkrebspatienten, die eine Dysphagie entwickelt haben, wurde zuvor mit einer Chemo- oder hochdosierten Strahlentherapie behandelt. Das Risiko für Infektionen, Hospitalisierungen oder Behandlungsabbrüche steigt indes für die Betroffenen (61) und hat somit Auswirkungen auf die Lebensqualität und -erwartung.

Periphere Neuropathie

Typische Merkmale für Neuropathien sind Gefühlsstörungen, beginnend in den Fußsohlen und Fingerspitzen, bis hin zu den Knöcheln und Handgelenken. Die Symptome äußern sich bei den Betroffenen recht unterschiedlich: Während einige Patienten überempfindlich auf Berührungen und Reize reagieren, empfinden andere in Händen und Füßen ein taubes, pelziges oder unangenehm kribbelndes Gefühl. Auch unwillkürliches Muskelzucken oder Muskelkrämpfe

können mögliche Symptome sein (30, 62, 63). Ausgelöst werden Neuropathien durch Chemotherapien, durch Infiltration der Nerven oder Spinalwurzeln durch den Tumor oder aufgrund metabolischer Defizite und Mangelernährung (64). Eine periphere Neuropathie ist die häufigste Form neurologischer Begleitsymptome (Paraneoplasien) beim Lungenkarzinom und häufige Ursache für Einschränkungen im Alltag aufgrund von sensorischen oder motorischen Ausfallerscheinungen (65). Durch die Taubheit in Händen fallen feinmotorische Aktivitäten schwer. Taubheit in den Füßen kann dazu führen, dass die Betroffenen häufiger das Gleichgewicht verlieren und stürzen. Da oberflächliche Verletzungen aufgrund der Taubheit oft unentdeckt bleiben, steigt das Risiko für Wundinfektionen (63). Eine Polyneuropathie kann über Monate und teilweise auch länger andauern (66).

Alopezie

Im Zuge einer medikamentösen Chemotherapie, werden nicht nur bösartige Krebszellen zerstört, sondern auch gesunde Zellen können nachhaltig beschädigt werden. Eine Schädigung oder gar Zerstörung der Haarwurzelzellen kann bei Betroffenen zu einem teilweisen oder vollständigen Alopezie führen (67). Neben der Kopfbehaarung können später auch Augenbrauen, Wimpern sowie Achsel- und Schambehaarung vom Ausfall betroffen sein. Eine prospektive Studie ergab, dass knapp 84 % der Lungenkrebspatienten an einer medikamentösen und toxischen Alopezie leiden (68). Alopezie wird von Frauen wie von Männern als traumatische Situation beschrieben, da Kopfbehaarung individuelle Identität verkörpert (67, 69, 70). Zudem wird Alopezie häufig als stigmatisierend empfunden, denn den Betroffenen sieht man die Krebserkrankung nun auch äußerlich an (71).

Schmerzen (Brust), Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere)

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird (33). Je nach Lage und Größe des Lungentumors, wird die Intensität und Lokalisation des Schmerzes vom Patienten unterschiedlich wahrgenommen. Bei peripher gelegenen Bronchialkarzinomen kommt es für gewöhnlich zu einer Pleurareizung, die sich als Pleuraerguss und starken Schmerzen in der Brustwand äußert. Befindet sich der Tumor in der Lungenspitze, kann es zu einer Infiltration der Armnerven kommen. Starke Arm- oder Schulterschmerzen sowie eine Lähmung des Armes können mögliche Symptome sein (72). Im Verlauf der Erkrankung leiden ca. 75 % aller Lungenkrebspatienten leiden im Verlauf der Erkrankung an tumorassoziierten Schmerzen und knapp die Hälfte der Betroffenen ist auf die tägliche Einnahme von Schmerzmitteln angewiesen (73). Körperliche Schmerzen beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten erheblich und begünstigen zusätzlich psychische Erkrankungen (35).

EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welcher ebenfalls häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (74). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (VAS). Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der

für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann. Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (75). Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS die Bewertung der aktuellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität einer Person dar (76). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Eine Folgetherapie wird nur dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand des Patienten verschlechtert. Daher ist die Zeit bis zur Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer antineoplastischen Folgetherapie bedeutet für die Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Bei Patienten mit Lungenkrebs spielt eine Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle, da die Symptome hier oft schwerwiegende Folgen mit sich ziehen.

Unerwünschte Ereignisse

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten unerwünschten Ereignisse zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (77). Es werden die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen dargestellt.

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

- Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC): Für Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen werden einzelne Systemorganklassen (kodiert nach MedDRA) betrachtet.

- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse [AEOSI]): Diese umfassen Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5). AEOSI sind Ereignisse unbekannter Ätiologie, die zeitlich mit der Therapie assoziiert und übereinstimmend mit einer immunologischen Reaktion sind. Für AEOSI werden

einzelne SOC und die entsprechenden Preferred Terms (PT) (kodiert nach MedDRA) betrachtet.

Verwendete statistische Methoden

Auswertungspopulationen

Alle in diesem Dossier dargestellten Analysen der relevanten Studien (KEYNOTE 189, KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) basieren auf der jeweiligen TPC Survey Population. Diese Population setzt sich aus Patienten zusammen, für die der Prüfarzt vor Randomisierung entweder die Standardtherapie Cisplatin oder aufgrund von einem ungünstigen Toxizitätsprofil die in Deutschland als Off-Label anerkannte Therapieoption Carboplatin gewählt hat. Für den Off-Label Einsatz von Carboplatin muss eine plausible medizinische Rationale vorliegen, welche über den sogenannten TPC Survey abgefragt wurde.

Umsetzung TPC Survey Population

Von den in den Studien KEYNOTE 189, KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 möglichen Therapieoptionen im Chemotherapie-Arm ist die Therapiekombination aus Cisplatin und Pemetrexed zur Behandlung des metastasierenden NSCLC zugelassen. Es liegt für Carboplatin ein Beschluss des G-BA zur Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL vor. Demnach ist Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten verordnungsfähig, die für eine platinbasierten Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin infrage kommen (2, 6). Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren (2, 78). In Leitlinien wird Carboplatin allgemein als die besser verträgliche Substanz im Vergleich zu Cisplatin beschrieben und daher in Abhängigkeit von Allgemeinzustand (z. B. ECOG-Leistungsstatus), Alter und anderen Komorbiditäten in Leitlinien empfohlen (siehe auch die Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2 und Abschnitt 3.2 in Modul 3B) (11). Um die Versorgungssituation in Deutschland gemäß Zulassungsstatus und Off-Label-Anwendung abzubilden, wird im vorliegenden Dossier der Therapieeffekt von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapien sowie Carboplatin-basierten „Off-Label“ Kombinationschemotherapien untersucht.

Die Eignung eines Patienten für ein bestimmtes platinbasiertes Chemotherapieregime wurde für alle hier eingeschlossenen Studien zum Zeitpunkt zu Studienbeginn vor Randomisierung patientenindividuell bestimmt. Patienten, die eine systemische Therapie im neo-adjuvanten oder adjuvanten Setting erhalten hatten, waren nur dann für die Studienteilnahme geeignet, wenn diese Therapie mind. 6 bzw. 12 Monate zuvor abgeschlossen war. Die Rationale für die Behandlung mit einer Carboplatin-basierten Kombinationschemotherapie wurde im Rahmen einer Prüfarztbefragung (TPC Survey) erhoben. In dieser Befragung gab der Prüfarzt zunächst an, mit welcher Platin-Komponente er den individuellen Patienten vor Randomisierung behandelt hätte. Falls der Prüfarzt Carboplatin als Option ausgewählt hat, wurde im Anschluss

abgefragt, ob der Patient auch für eine Cisplatin-Therapie geeignet gewesen wäre und falls „nein“, mit welcher Begründung. Die Gründe hierfür waren vielseitig und bestanden aus folgenden Antwortkategorien: Alter, Bedenken bezüglich des Nutzen-Risiko-Profils einer Behandlung mit Cisplatin, Kontraindikation gegen Cisplatin, Bedenken der Wirksamkeit von Cisplatin, Schlechter Allgemeinzustand (schlechter ECOG-Leistungsstatus), vorherige Behandlung mit Cisplatin, Sicherheitsbedenken, Patientenpräferenz, Cisplatin nicht Standard im Studienzentrum oder weitere Gründe (freie Antworten möglich).

Die genannten Gründe für die Therapierationale in den Studien KEYNOTE 189, KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 verdeutlichen, dass die Entscheidung eines Prüfarztes für oder gegen eine Carboplatin-basierte Kombinationschemotherapie auf Basis der individuellen Situation (z. B. Komorbiditäten, Allgemeinzustand, Alter, Patientenpräferenz) und in Anlehnung an die in Leitlinien gegebenen Empfehlungen gefällt wurde. Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Deutschen Arzneimittelrichtlinie Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als „Off-Label“ eingesetzt hat, werden der hier definierten TPC Survey Population zugeordnet. Ausschließlich folgende Antwortkategorien auf patientenindividueller Basis sind in die Analysen dieses Nutzendossier mit eingeflossen:

- Bedenken bezüglich des Nutzen-Risiko-Profils einer Behandlung mit Cisplatin
- Kontraindikationen gegen Cisplatin
- Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit von Cisplatin
- Sicherheitsbedenken
- Medizinische Gründe wie z. B. Tinnitus aus den freien Antwortmöglichkeiten

Diese TPC Survey Population bildet die primäre Population in diesem Nutzendossier und die Grundlage für die Ableitung des Zusatznutzens basierend auf den statistischen Analysen.

Intention To Treat TPC Survey Population (ITT-TPC)

Die ITT-TPC Survey Population ist definiert als alle randomisierten Patienten in der TPC Survey Population. Auswertungen auf Basis der ITT-TPC Survey Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in die sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die ITT-TPC Survey Population wurde für die Analysen der Endpunkte Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod herangezogen.

All Subjects as Treated TPC Survey Population (ASaT-TPC)

Die ASaT-TPC Survey Population ist definiert als alle randomisierten Patienten in der TPC Survey Population die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten

wurden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen hatten.

Die ASaT-Population wurde für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse herangezogen.

Full Analysis Set TPC Survey Population (FAS-TPC)

Die FAS-TPC ist definiert als alle randomisierten Patienten in der TPC Survey Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Auswertungen auf Basis der FAS-Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die FAS-Population wurde für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte herangezogen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS).

Auswertungsmethoden

Anzumerken ist, dass in den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024 patientenrelevante Endpunkte zu allen vier Kategorien, Mortalität (Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung), Morbidität (Krankheitssymptomatik über EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und Unerwünschte Ereignisse im Studienprotokoll präspezifiziert waren und in den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042 lediglich patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung) und Unerwünschte Ereignisse. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wurde für alle Studien post-hoc ausgewertet.

Auswertungen werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Analysemethode unterscheidet sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden auf Einzelstudienebene beschrieben. Die Analysemethode innerhalb von Subgruppenkategorien wird analog zur Methodik des jeweiligen dazugehörigen Endpunkts durchgeführt.

Time To Event (TTE) Endpunkte

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse werden mit Hilfe von TTE-Analysen ausgewertet.

Wirksamkeitsendpunkte und Hauptanalysen zu patientenberichteten Endpunkten

Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) basiert auf folgende Analysemodellen:

Primäranalyse der Endpunkte im vorliegenden Dossier

Tabelle 4-8 Übersicht der Analysemodelle der Auswertung der Endpunkte pro Studie

Endpunktkategorie	**Studie**	**Analysemodell**
Mortalität (Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung) und Morbidität (Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod)	KEYNOTE 189	Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %)[a], Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)
	KEYNOTE 021G	Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
	KEYNOTE 024 KEYNOTE 042	Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
Krankheits-symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS)	KEYNOTE 189	Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %)[a], Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)
	KEYNOTE 024	Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	KEYNOTE 189	Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %)[a], Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)
	KEYNOTE 024	Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
Unerwünschte Ereignisse	KEYNOTE 189 KEYNOTE 021G KEYNOTE 024 KEYNOTE 042	Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
a: eine Stratifikation nach PD-L1 Status (TPS ≥ 1 % vs. < 1 %) erfolgte ausschließlich für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; PD-L1: Programmed Cell		

Endpunktkategorie	Studie	Analysemodell
Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; TCP: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score ; VAS: Visuelle Analogskala		

Für die Schätzung der medianen Ereigniszeit wird die Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode verwendet. Zusätzlich werden Kaplan-Meier Kurven dargestellt.

Deskriptive Analysen

Für die Nebenanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten werden ergänzend eine deskriptive Übersicht des Globalen Gesundheitsstatus, der Funktions- und Symptomskalen und der visuellen Analogskala zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung), der Median, Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine longitudinale Darstellung der Mittelwerte (inklusive Standardfehler) über den Zeitverlauf.

Bewertungsrelevante Studien und Datenschnitte der Primäranalyse

Im Folgenden werden die in diesem Dossier dargestellten Datenschnitte der Studien für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) und für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % dargestellt.

Tabelle 4-9: Übersicht über die berichteten patientenrelevanten Endpunkte und die relevanten Studien für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

	Endpunkte	**Studie**	**Datenschnitt**
Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)	Gesamtüberleben	KEYNOTE 189[a]	08. November 2017
	Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	KEYNOTE 021G[b]	31. Mai 2017
	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS)	KEYNOTE 189[a]	08. November 2017
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	KEYNOTE 189[a]	08. November 2017
	Unerwünschte Ereignisse	KEYNOTE 189[a]	08. November 2017
		KEYNOTE 021G[b]	31. Mai 2017

a: KEYNOTE 189 – Darstellung ergänzender Datenschnitt vom 21.09.2018 in Anhang 4-G

b: KEYNOTE 021G – Darstellung ergänzender Datenschnitte vom 08.08.2016, 31.12.2016 und 01.12.2017 in Anhang 4-G

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; TCP: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-10 Übersicht über die berichteten patientenrelevanten Endpunkte und die relevanten Studien für die Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

	Endpunkte	**Intervention[a]**	**Studie**	**Datenschnitt**
Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %	Gesamtüberleben	zbAM	KEYNOTE 189[b]	08. November 2017
	Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	zbAM	KEYNOTE 021G[c]	31. Mai 2017
		zVT	KEYNOTE 024[d]	09. Mai 2016
	Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	zVT	KEYNOTE 042[e]	26. Februar 2018
	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS)	zbAM	KEYNOTE 189[b]	08. November 2017
		zVT	KEYNOTE 024[d]	09. Mai 2016
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	zbAM	KEYNOTE 189[b]	08. November 2017
		zVT	KEYNOTE 024[d]	09. Mai 2016
	Unerwünschte Ereignisse	zbAM	KEYNOTE 189[b]	08. November 2017
		zbAM	KEYNOTE 021G[c]	31. Mai 2017
		zVT	KEYNOTE 024[d]	09. Mai 2016
		ZVT	KEYNOTE 042[e]	26. Februar 2018

a: Vergleich der Intervention jeweils gegen den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie

b: KEYNOTE 189 – Darstellung ergänzender Datenschnitt vom 21.09.2018 in Anhang 4-G

c: KEYNOTE 021G – Darstellung ergänzender Datenschnitte vom 08.08.2016, 31.12.2016 und 01.12.2017 in Anhang 4-G

d: KEYNOTE 024 – Darstellung ergänzender Datenschnitte vom 05.01.2017 und 10.07.2017 in Anhang 4-G

e: KEYNOTE 042 – Darstellung ergänzender Datenschnitt 04.09.2018 in Anhang 4-G

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; TCP: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

KEYNOTE 189 (TPC Survey Population getrennt nach PD-L1 TPS <50 % und PD-L1 TPS ≥ 50)

Für die Studie KEYNOTE 189 liegen die vollständigen Ergebnisse aus dem präspezifizierten Datenschnitt vom 08. November 2017 (Interimanalyse 1) vor. Dieser Datenschnitt gilt als primärer Datenschnitt, da die primären Endpunkte Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung zu diesem Zeitpunkt final waren und die Daten bei der EMA für die Zulassung eingereicht wurden. Somit kann in der vorliegenden Nutzenbewertung auf Basis dieses Datenschnitts die robusteste Aussage für den Endpunkt Gesamtüberleben getroffen werden. Der Datenschnitt vom 21.09.2018 wird ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

KEYNOTE 021G (TPC Survey Population getrennt nach PD-L1 TPS <50 % und PD-L1 TPS ≥ 50)

Für die Studie KEYNOTE 021G werden die vollständigen Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 31. Mai 2017 (für die EMA durchgeführt) für dieses Nutzendossier dargestellt. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts wurden zeitgleich mit den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 189 zur Zulassung bei der EMA eingereicht. Da für diesen Datenschnitt vollständige Analysen zu allen patientenrelevanten Endpunkten durchgeführt werden konnten und ein vollständiger klinischer Studienbericht vorliegt, definiert MSD den Datenschnitt vom 31. Mai 2017 als primären Datenschnitt für die Studie KEYNOTE 021G.

- Da die primären Datenschnitte die robustesten Ergebnisse liefern, beruht die Ableitung des Zusatznutzens auf dem jeweils primären Datenschnitt der einzelnen Studie (KEYNOTE 189: 08. November 2017; KEYNOTE 021G: 31. Mai 2017) und – wenn durchführbar – auf der Meta-Analyse der beiden RCT.

Ergänzend werden für die Studie KEYNOTE 021G die Daten zum Gesamtüberleben aus den zwei früheren Datenschnitten 08. August 2016 (Datenbasis des ersten klinischen Studienberichts) und 31. Dezember 2016 (Explorative Analyse) sowie Daten zum Gesamtüberleben und zu den Unerwünschten Ereignissen des letzten Datenschnitts vom Dezember 2017 (ad-hoc Analyse für Konferenz) in Anhang 4-G dargestellt, um eine Beurteilung der Konsistenz der Ergebnisse über die Datenschnitte und somit über die Zeit hinweg zu ermöglichen.

KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50)

Für die Studie KEYNOTE 024 werden die Ergebnisse aus dem präspezifizierten Datenschnitt vom 09. Mai 2016 (Interimsanalyse 2) dargestellt. Dieser Datenschnitt gilt als primärer Datenschnitt, da die Endpunkte Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung zu diesem Zeitpunkt final waren und diese Ergebnisse bei der EMA für die Zulassung eingereicht wurden. Dieser Datenschnitt bildete zudem die Grundlage für die Nutzenbewertung der Pembrolizumab-Monotherapie durch den G-BA bei Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274). Somit liefert dieser Datenschnitt in der vorliegenden Nutzenbewertung die robustesten Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben und des Weiteren konsistente Daten zu der früheren Nutzenbewertung durch den G-BA.

Ergänzend werden für die Studie KEYNOTE 024 ebenfalls Daten zum Gesamtüberleben aus dem Datenschnitt Januar 2017 (ad hoc Analyse für Konferenz) sowie Daten zum Gesamtüberleben und Unerwünschten Ereignissen des letzten Datenschnitts von Juli 2017 (Finale Analyse für Überleben ohne Fortschreiten der Erkrankung) dargestellt, um eine Beurteilung der Konsistenz der Ergebnisse über die Datenschnitte und somit über die Zeit hinweg zu ermöglichen. Diese späteren Datenschnitte haben rein exploratorischen Charakter, wurden ad hoc durchgeführt und gelten daher für dieses Nutzendossier als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens.

KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50)

Für die Studie KEYNOTE 042 werden die Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnitts vom 26.02.2018 (Interimsanalyse 2) dargestellt. Dieser Datenschnitt gilt als primärer Datenschnitt, da die Endpunkte Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung zu diesem Zeitpunkt final waren und die Daten bei der EMA für die Zulassung eingereicht wurden.

Ergänzend werden für die Studie KEYNOTE 042 ebenfalls Daten zum Gesamtüberleben und Unerwünschten Ereignissen des Datenschnitts vom 04. September 2018 dargestellt, um eine Beurteilung der Konsistenz der Ergebnisse über die Datenschnitte und somit über die Zeit hinweg zu ermöglichen (siehe Anhang 4-G).

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben basiert auf der Intention to Treat (ITT)-Population. Die Bestimmung der HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, welches in Tabelle 4-8 für alle bewertungsrelevanten Studien beschrieben ist.

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist co-primärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie KEYNOTE 189 und sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie KEYNOTE 021G. Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist definiert als der Zeitraum von Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).

Die Analyse des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung basiert auf der Intention to Treat (ITT)-Population. Die Bestimmung der HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, welches in Tabelle 4-8 für alle bewertungsrelevanten Studien beschrieben ist.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität basieren auf den validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS. Die Endpunkte sind definiert als Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung, und beruhen auf der Annahme der nicht-informativen Zensierung. Die Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert. Patienten ohne Wert zu Studienbeginn (Baseline) werden an Tag 1 zensiert (dem Tag der ersten Behandlungsexposition). Für jede Skala der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 sowie für den EQ-5D VAS wird die Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert geschätzt. Zusätzlich wird für den EQ-5D VAS die Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um mindestens 7 Punkte geschätzt, diese Auswertung jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach PD-L1-Status (TPS ≥ 1 % vs. TPS < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals/Aktiv) (Tabelle 4-8).

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

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Folgetherapie kann eine antineoplastische Therapie oder eine antineoplastische Radiotherapie sein. Patienten ohne onkologische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Patienten ohne Ereignis (onkologische Folgetherapie oder Tod) zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts und mit einem Überlebensupdate nach dem Datenschnitt, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegen, werden nicht als Folgetherapien betrachtet. Eine antineoplastische Strahlentherapie wurde berücksichtigt, wenn sie für die Kontrolle einer metastasierenden, rezidivierenden oder refraktären Erkrankung, für die palliative Behandlung oder zur Symptomkontrolle durchgeführt wurde. Medikamente wie Prüfpräparate (unspezifiziert) werden für die Auswertung nicht berücksichtigt.

Die Analyse des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie basiert auf der ITT-Population. Die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod basiert auf einem Cox-Proportional Hazard-Modell, wie in Tabelle 4-8 beschrieben.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse werden operationalisiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Es werden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse werden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß der zum Studienbeginn aktuellen MedDRA kodiert. Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung", „Progression eines malignen Neoplasmas" und „Progression der Erkrankung", die nicht im Zusammenhang mit dem Medikament stehen, werden wie im Studienbericht aus der Auswertung von unerwünschten Ereignissen ausgeschlossen.

Die Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse berücksichtigt alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (All Subjects as Treated [ASaT]-Population).

Folgende Zensierungsregeln wurden bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse verwendet: Für unerwünschte Ereignisse Zensierung 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis oder Tod und für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Zensierung 90 Tage nach Erhalt der letzten Dosis oder Tod (je nachdem, was zuerst eintritt). Für Patienten aus der Vergleichsgruppe, die auf eine Pembrolizumab-Monotherapie umgestellt wurden, wurden unerwünschte Ereignisse, die nach der ersten Dosis in der Crossover Phase auftraten, von der Analyse ausgeschlossen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[9] 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.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[10] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[11] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Im Rahmen dieses Dossiers erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien und der Meta-Analyse als Forest-Plot sowie eine Einschätzung zur Heterogenität anhand des Interaktionsterms aus dem Regressionsmodell.

Hierbei wird bei einem p-Wert > 0,05 von keiner Heterogenität der Studien ausgegangen, so dass das Ergebnis der Meta-Analyse uneingeschränkt zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Bei einem p-Wert ≤ 0,05 wird hingegen von einem Hinweis auf Heterogenität ausgegangen. In diesem Fall ist die Zusammenfassung der Ergebnisse in der Meta-Analyse ggf. nicht sinnvoll, es wird daher geprüft, ob sich aus den Ergebnissen der Einzelstudien eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens ergibt. Ist dies nicht der Fall, wird auch in diesem Fall des Ergebnis der Meta-Analyse bei der Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Zusätzlich erfolgt die Darstellung für jeden Endpunkt als Forest Plot.

TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Meta-Analyse für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) erfolgt auf Basis der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G für alle Endpunkte der Endpunktkategorie Gesamtüberleben und Unerwünschte Ereignisse, sowie für den Endpunkt TTST.

[10] *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.*
[11] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Hierfür werden die Daten aus den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G zu einem gemeinsamen Datenpool zusammengeführt. Es wird ein stratifiziertes Cox-Proportional Hazard durchgeführt, um die Größe der Behandlungsunterschiede zu erfassen. Die Hazard Ratio, das zugehörige 95 %-KI und der zweiseitige p-Wert werden berichtet. In das Cox-Regressionsmodell der Meta-Analyse gehen die Behandlung, der PD-L1 Status (< 1 % vs. ≥ 1 %), Art der Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate ein. Zusätzlich wird nach Studie stratifiziert. Eine Übersicht der (studienspezifischen) Analysemodelle der einzelnen Endpunktkategorien liefert Tabelle 4-8. Für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorie Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie KEYNOTE 021G keine Daten erhoben, weswegen die Einzelstudienergebnisse der KEYNOTE 189 präsentiert werden.

TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Für die Teilpopulation mit einer PD-L1 TPS ≥ 50 % werden im Rahmen des indirekten Vergleichs neben den Daten aus der Meta-Analyse der beiden bewertungsrelevanten Studien mit dem zbAM KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G ebenfalls die Daten der Meta-Analyse der beiden Studien mit der zVT KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 dargestellt.

Analog zu der Meta-Analyse der KEYNOTE 189 mit der KEYNOTE 021G findet auch für die Meta-Analyse der KEYNOTE 024 mit der KEYNOTE 042 die Einschätzung zur Heterogenität der Studien anhand von Cochran's Q statt. Zusätzlich erfolgt die Darstellung für jeden Endpunkt als Forest Plot. Eine Übersicht der (studienspezifischen) Analysemodelle der einzelnen Endpunktkategorien liefert Tabelle 4-8.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Der Anteil an Patienten, die wegen des Fortschreitens der Krebserkrankung unter einer platinbasierten Chemotherapie auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechselten, beeinflusst in allen bewertungsrelevanten Studien (KEYNOTE 189, KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) die Effektschätzer des Endpunkts Gesamtüberleben. Patienten mit einer anti-PD-1/PD-L1-Therapie (z. B. Pembrolizumab) als Folgetherapie haben eine höhere Wahrscheinlichkeit länger zu leben als Patienten unter einer Chemotherapie. Das

kann zu einer Überschätzung des Therapieeffekts der Standardtherapie führen. In Folge wird der Therapieeffekt von Pembrolizumab in der Auswertung der ITT-Analyse unterschätzt. Um den Einfluss des Therapiewechsels von platinbasierten Chemotherapien in den Pembrolizumab-Arm bzw. auf anti-PD1/PD-L1-Therapie auf Einzelstudienebene zu untersuchen, wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Zweistufiges Verfahren („Two-stage“ Modell) (79), Die Adjustierung mittels zweistufigem Verfahren basiert auf einem gegenfaktischen Datensatz für die Kontrollgruppe.

- „Rank-Preserving Structural Failure Time“ (RPSFT) Modell (80): Das Modell basiert auf der Annahme, dass der Behandlungseffekt von Pembrolizumab konstant und unabhängig davon ist, ob die Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung oder des Therapiewechsels begonnen hat.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wird ebenfalls eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt um den Einfluss des Ereignisses Tod auf die Ergebnisse des Endpunkts zu untersuchen.

Im Rahmen der Auswertung der Studien KEYNOTE 189, KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 wurden Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod durchgeführt. Tabelle 4-11 zeigt eine Übersicht der für beide Teilpopulation (PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) und PD-L1 TPS ≥ 50 %) durchgeführten Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 4-11: Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen der Studien KEYNOTE 189 , KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

Endpunkt	**Primäranalyse**	**Sensitivitätsanalyse**
Gesamtüberleben	Intention to Treat (ITT)-Analyse	Sensitivitätsanalyse zur Adjustierung nach Therapiewechsel vom Kontrollarm in den Interventionsarm bzw. auf eine anti-PD1/PD-L1-Therapie • Two-stage Modell • Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modell (Präspezifiziert)
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	Intention to Treat (ITT)-Analyse	Sensitivitätsanalyse zur Adjustierung des Ereignisses Tod • Zeit bis zur ersten Folgetherapie
ITT: Intention to Treat; RPSFT: Rank-Preserving Structural Failure Time		

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.

Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Teilpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Teilpopulation ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt (77). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (Abbildung 4-1).

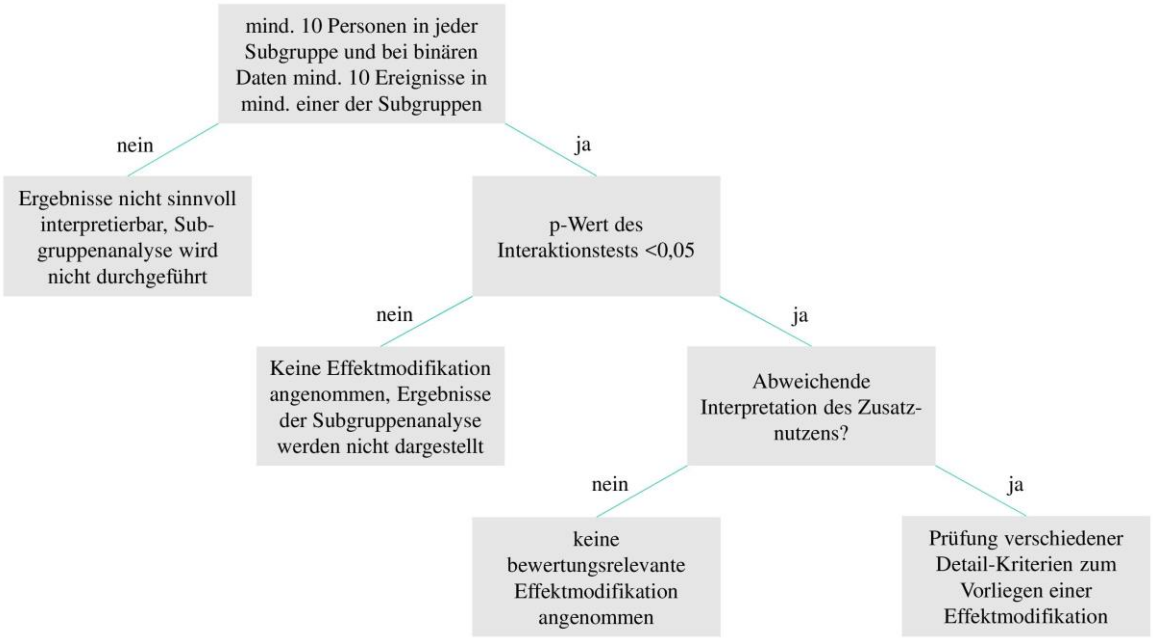


Abbildung 4-1: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation
Quelle: Eigene Darstellung

Erster Schritt der Überprüfung ist der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen mit Hilfe eines Interaktions- oder Homogenitätstests. Für das vorliegende Dossier wird hierfür die Cochran`s-Q-Statistik verwendet. Vor Durchführung des Interaktionstests wird jedoch geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten waren, damit das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretierbar ist. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (77):

Tabelle 4-12: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0

	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie		Platinbasierte Chemotherapie	
	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis[a]	Anzahl Patienten	Patienten mit Ereignis[a]
Kategorie 1	N_1	n_1	N_2	n_2
Kategorie 2	N_3	n_3	N_4	n_4
a: Zusätzliches Kriterium bei binären und TTE Endpunkten N: Anzahl Patienten, n: Patienten mit Ereignis, TTE: Time To Event				

- Es müssen mindestens 10 Patienten in jeder Kategorie enthalten sein: $N_1 + N_2 \geq 10$ und $N_3 + N_4 \geq 10$.

- Zusätzlich gilt bei binären Subgruppen, dass in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein müssen: $n_1 + n_2 \geq 10$ oder $n_3 + n_4 \geq 10$.

- Zusätzlich gilt, dass Kategorien ohne berechenbare Effektschätzer und Standardfehler aus der Analyse ausgeschlossen und diese nur mit den verbleibenden Kategorien durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Studien und Endpunkte in der Gesamtschau und getrennt nach Endpunkten tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wird davon ausgegangen, dass kein systematischer Unterschied zwischen den Subgruppen vorliegt.

Auf eine Darstellung der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Einzelstudien wird verzichtet, sofern die Auswertung des Endpunkts auf Basis der Meta-Analyse oder dem indirekten Vergleich basiert. In diesem Fall werden die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse oder den indirekten Vergleich dargestellt. Um eine vollständige Nutzenbewertung bei abweichender Entscheidung des G-BA zu ermöglichen, werden die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen der Einzelstudien dem Dossier dennoch beigelegt (81).

Ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstests wird zunächst als statistisches Signal für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse dieser Subgruppen im Modul 4B des Dossiers. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen überhaupt eine unterschiedliche Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppen oder gegenüber der TPC Survey Population ergibt. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppen-analysen mit positivem Interaktionstests und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung an den Entwurf der EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen

klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (82, 83):

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Analysierte Subgruppen

Analysierte Subgruppen der Studie KEYNOTE 189

Für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse werden entsprechend der Formatvorlage für die Studie KEYNOTE 189 Ergebnisse zu Subgruppen nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (weiblich vs. männlich), Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. ≥ 1 und Region (EU vs. nicht-EU) berichtet.

Für die Studie KEYNOTE 189 waren zusätzlich zu den vorgenannten die folgenden Subgruppen für das Gesamtüberleben präspezifiziert:

- Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-weiß)
- Region (US vs. nicht-US)
- Raucherstatus (Nie vs. Ehemals/Aktiv)
- Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)
- PD-L1-Expression (unbekannt vs. TPS < 1 % vs. TPS ≥ 1 %)
- PD-L1-Expression (unbekannt, TPS < 50 % vs. TPS ≥ 50 %)
- Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin)

Aufgrund der separaten Darstellung der TPC Survey Populationen mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) und TPS ≥50 % wird von einer Darstellung der Subgruppe PD-L1-Expression TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) vs. TPS ≥ 50 % abgesehen.

Eine Übersicht über alle durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie KEYNOTE 189 im vorliegenden Dossier ist in Tabelle 4-13 dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest für die Studie KEYNOTE 189 (getrennt nach PD-L1 TPS < / ≥ 50 %), sind dem Dossier beigelegt (81).

Tabelle 4-13: Übersicht der Subgruppenanalysen pro Endpunkt für die Studie KEYNOTE 189

Subgruppenanalyse	Gesamt-überleben	Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	Zeit bis zur Verschlechterung (Krankheits-symptomatik und Gesundheits-bezogene Lebensqualität)	Unerwünschte Ereignisse
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	X	X	X	X
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	X	X	X	X
Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. ≥ 1)	X	X	X	X
Region (EU vs. nicht-EU)	X	X	X	X
Hautfarbe (weiß vs. nicht-weiß)	X			
Region (US vs. nicht-US)	X			
Raucherstatus (Nie vs. Ehemals/Aktiv)	X		X	X
Hirnmetastasen bei Studienbeginn (ja vs. nein)	X		X	X
PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. TPS ≥ 1 %)[a]	X		X	X
Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin)	X		X	X

a: eine Auswertung der Subgruppe PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. TPS ≥ 1 %) erfolgte im vorliegenden Dossier ausschließlich für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer).
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

Analysierte Subgruppen der Studie KEYNOTE 021G

Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und Unerwünschte Ereignisse werden entsprechend der Formatvorlage für die Studie KEYNOTE 021G Ergebnisse zu Subgruppen nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (weiblich vs. männlich) und Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. ≥ 1). Da die Studie KEYNOTE 021G ausschließlich in den USA und Taiwan durchgeführt wurde, ist eine länderspezifische Auswertung EU vs. nicht-EU nicht möglich. Als Annäherung an Ländereffekte wird die Auswertung in dieser Studie nach Hautfarbe (weiß vs. nicht-weiß) betrachtet.

Für die Studie KEYNOTE 021G waren zusätzlich zu den vorgenannten die folgenden Subgruppen für das Gesamtüberleben präspezifiziert:

- PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. TPS ≥ 1 %)

Eine Übersicht über alle durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie KEYNOTE 021G im vorliegenden Dossier ist in Tabelle 4-14 dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest für die Studie KEYNOTE 021G (getrennt nach PD-L1 TPS < / ≥ 50 %), sind dem Dossier beigelegt (81).

Tabelle 4-14: Übersicht der Subgruppenanalysen pro Endpunkt für die Studie KEYNOTE 021G

Subgruppenanalyse	Gesamtüberleben	Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	Unerwünschte Ereignisse
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	X	X	X
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	X	X	X
(ECOG-Leistungsstatus (0 vs.≥1)	X	X	X
Hautfarbe (weiß vs. nicht-weiß)	X		
Raucherstatus (Nie vs. Ehemals/Aktiv)	X		X
Hirnmetastasen bei Studienbeginn (ja vs. nein)	X		X
PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. TPS ≥ 1 %)[a]	X		X
a: eine Auswertung der Subgruppe PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. TPS ≥ 1 %) erfolgte im vorliegenden Dossier ausschließlich für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer). ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score			

Analysierte Subgruppen der Studie KEYNOTE 024

Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse werden entsprechend der Formatvorlage für die Studie KEYNOTE 024 Ergebnisse zu Subgruppen nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (weiblich vs. männlich), Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. ≥ 1) und Region (EU vs. nicht-EU) berichtet.

Für die Studie KEYNOTE 024 waren zusätzlich zu den vorgenannten die folgenden Subgruppen für das Gesamtüberleben präspezifiziert:

- Hautfarbe (weiß vs. nicht-weiß)
- Region (Ostasien vs. nicht-Ostasien)
- Raucherstatus (Nie vs. Ehemals/Aktiv)
- Hirnmetastasen bei Studienbeginn (ja vs. nein)
- Chemotherapie nach Wahl des Arztes

Eine Übersicht über alle durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie KEYNOTE 024 im vorliegenden Dossier ist in Tabelle 4-15 dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest für die Studie KEYNOTE 024 (für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < / ≥ 50 %), sind dem Dossier beigelegt (81).

Tabelle 4-15: Übersicht der Subgruppenanalysen pro Endpunkt für die Studie KEYNOTE 024

Subgruppenanalyse	Gesamt-überleben	Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	Zeit bis zur Verschlechterung (Krankheits-symptomatik und Gesundheitsbezo-gene Lebensqua-lität)	Unerwünschte Ereignisse
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	X	X	X	X
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	X	X	X	X
Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs.≥1)	X	X	X	X
Region (EU vs. nicht-EU)	X	X	X	X
Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)	X		X	X
Hirnmetastasen bei Studienbeginn (ja vs. nein)	X		X	X
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group				

Analysierte Subgruppen der Studie KEYNOTE 042

Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse werden entsprechend der Formatvorlage für die Studie KEYNOTE 042 Ergebnisse zu Subgruppen nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (weiblich vs. männlich), Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. ≥ 1) und Region (EU vs. nicht-EU) berichtet.

Für die Studie KEYNOTE 042 stellt MSD zusätzlich zu den vorgenannten die folgenden Subgruppen für das Gesamtüberleben dar:

- Raucherstatus (Nie vs. Ehemals/Aktiv)
- Hirnmetastasen bei Studienbeginn (ja vs. nein)

Eine Übersicht über alle durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie KEYNOTE 042 im vorliegenden Dossier ist in Tabelle 4-16 dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest für die Studie KEYNOTE 042 sind dem Dossier beigelegt (81).

Tabelle 4-16: Übersicht der Subgruppenanalysen pro Endpunkt für die Studie KEYNOTE 042

Subgruppenanalyse	Gesamt-überleben	Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	Zeit bis zur Verschlechterung (Krankheits-symptomatik und Gesundheitsbezo-gene Lebensqua-lität)	Unerwünschte Ereignisse
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	X	X	X	X
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	X	X	X	X
Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs.≥ 1)	X	X	X	X

Subgruppenanalyse	Gesamt-überleben	Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	Zeit bis zur Verschlechterung (Krankheits-symptomatik und Gesundheitsbezo-gene Lebensqua-lität)	Unerwünschte Ereignisse
Region (EU vs. nicht-EU)	X	X	X	X
Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)	X		X	X
Hirnmetastasen bei Studienbeginn (ja vs. nein)	X		X	X
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group				

Analysierte Subgruppen der Meta-Analyse KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G

Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Unerwünschte Ereignisse werden entsprechend der Formatvorlage Ergebnisse zu Subgruppen nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (weiblich vs. männlich) und Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. ≥ 1) durchgeführt. Da die Studie KEYNOTE 021G ausschließlich in den USA und Taiwan durchgeführt wurde, ist eine länderspezifische Auswertung EU vs. nicht-EU für die Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G nicht möglich.

Eine Übersicht über alle durchgeführten Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G im vorliegenden Dossier ist in Tabelle 4-17 dargestellt.

Tabelle 4-17: Übersicht der Subgruppenanalysen pro Endpunkt für die Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G

Subgruppenanalyse[a]	Gesamtüberleben	Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	Unerwünschte Ereignisse
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	X	X	X
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	X	X	X
ECOG-Leistungsstatus (0 vs.≥1)	X	X	X
Hautfarbe (weiß vs. nicht-weiß)	X		
Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)	X		X
Hirnmetastasen bei Studienbeginn (ja vs. nein)	X		X
PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. TPS ≥ 1 %)[b]	X		X
Platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin)	X		X
a: Aufgrund der separaten Darstellung der TPC Survey Populationen mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) und TPS ≥50 % wird von einer Darstellung der Subgruppe PD-L1-Expression TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) vs. TPS ≥ 50 % abgesehen b: eine Auswertung der Subgruppe PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. TPS ≥ 1 %) erfolgte im vorliegenden Dossier ausschließlich für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer). ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score			

Analysierte Subgruppen des indirekten Vergleichs der TPC Survey Populationen mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042)

Im Rahmen des indirekten Vergleichs werden für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse entsprechend der Formatvorlage Ergebnisse zu Subgruppen nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (weiblich vs. männlich), Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. ≥ 1) und, sofern sinnvoll, Region (EU vs. nicht-EU) berichtet. Zusätzlich werden die beiden Subgruppen Raucherstatus (Nie vs. Ehemals/Aktiv) und Hirnmetastasen (ja vs. nein) dargestellt, da diese Merkmale einen potentiellen Effekt auf die Ergebnisse in der Indikation Lungenkrebs haben können.

Eine Übersicht über alle durchgeführten Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich der im vorliegenden Dossier ist in Tabelle 4-18 dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest für die Einzelstudien des indirekten Vergleichs, sind dem Dossier beigelegt (81).

Tabelle 4-18: Übersicht der Subgruppenanalysen pro Endpunkt für den indirekten Vergleich

Subgruppenanalyse	Gesamt-überleben	Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	Zeit bis zur Verschlechterung (Krankheits-symptomatik und Gesundheitsbezo-gene Lebensqua-lität)	Unerwünschte Ereignisse
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	X	X	X	X
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	X	X	X	X
Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs.≥1)	X	X	X	X
Region (EU vs. nicht-EU)	X	X	X	X
Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)	X		X	X
Hirnmetastasen bei Studienbeginn (ja vs. nein)	X		X	X
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score				

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[12]. 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“[13], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[14] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[15], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[16].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[17].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

[12] *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.*
[13] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[14] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[15] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[16] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[17] *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.*

- *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.*

In der vorliegenden Nutzenbewertung konnte keine direkt vergleichende Studie zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und der zVT Pembrolizumab-Monotherapie bei Patienten mit Tumor PD-L1 TPS ≥ 50 % identifiziert werden. Daher wird für diese Patientenpopulation in Abschnitt 4.3.2.1 ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher (8) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und Pembrolizumab-Monotherapie durchgeführt. Die platinbasierte Kombinationschemotherapie Pemetrexed und Carboplatin oder Pemetrexed und Cisplatin wird dabei als Brückenkomparator genutzt (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3). Auf dieser Basis ergibt sich für die Studien KEYNOTE 189 plus KEYNOTE 021G und KEYNOTE 024 plus KEYNOTE 042 das in Abbildung 4-2 dargestellte Netzwerk.

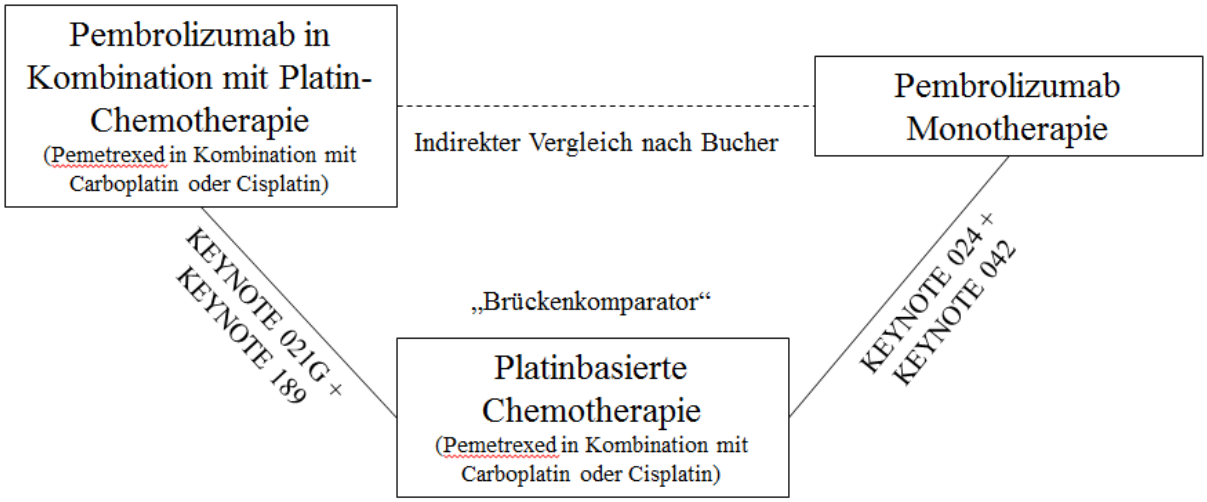


Abbildung 4-2: Evidenznetzwerk für den indirekten Vergleich nach Bucher zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und Pembrolizumab-Monotherapie
Quelle: eigene Darstellung

Die zentrale Annahme eines indirekten Vergleichs ist, dass allen Einzelstudienergebnissen ein gemeinsamer wahrer Therapieeffekt für die jeweilige Therapie zugrunde liegt. Daher ist die Ähnlichkeitsannahme der Studien eine Grundvoraussetzung (84).

Der einfache adjustierte indirekte Vergleich wurde mittels eines frequentistischen Ansatzes durchgeführt. Er beruht auf einem einfachen Netzwerk.

Grundlage für diesen Vergleich sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz:

(1) $\ln\theta BC = \ln\theta AB - \ln\theta AC$

(2) $Var\ (\ln\theta BC) = Var\ (\ln\theta AB) + Var\ (\ln\theta AC)$

(3) Das 95 %-Konfidenzintervall für $\ln\theta BC$ berechnet sich als $Ln\ \theta BC \pm 1.96 * \sqrt{Var}(\ln\theta BC)$.

Effektmaße, die als θ in den Formeln (1) bis (3) geeignet sind, sind das relative Risiko, das Odds Ratio sowie das Hazard Ratio. Grundannahme für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien (methodische Faktoren, Effektmodifikatoren).

In der vorliegenden Nutzenbewertung basiert die Einschätzung, ob klinische Homogenität der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien besteht, auf den folgenden Baseline Charakteristika: Alter, Geschlecht, Zeit (in Monaten) seit Diagnose, Region, Hautfarbe, Raucherstatus, ECOG-Leistungsstatus, Krebsstadium, Ausmaß an Metastasen, Tumorgröße bei Baseline, Vorliegen von Hirnmetastasen, Tumorhistologie, vorangegangene (neo)-adjuvante Therapie und Wahl der Platin-Chemotherapie.

Für den indirekten Vergleich nach Bucher liegen für alle vier inkludierten Studien patientenindividuelle Daten vor. Es werden jeweils die Daten des primären Datenschnitts verwendet: aus der Studie KEYNOTE 189 werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 08. November 2017, aus der Studie KEYNOTE 021G die Ergebnisse des Datenschnitts vom 31. Mai 2017, aus der Studie KEYNOTE 024 die Ergebnisse des Datenschnitts vom 09. Mai 2016 und aus der Studie KEYNOTE 042 vom 26. Februar 2018 verwendet.

Für die patientenrelevanten Endpunkte aus der Kategorie Mortalität (Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung), Morbidität (Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod) und Unerwünschte Ereignisse werden die Daten der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G als Meta-Analyse zusammengefasst und gegenüber der Meta-Analyse aus den beiden Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 im indirekten Vergleich dargestellt. Die Methodik der Meta-Analyse ist in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben.

Für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024 im indirekten Vergleich herangezogen, da diese Endpunkte in den Studien KEYNOTE 021G sowie KEYNOTE 042 nicht erhoben wurden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-19: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
KEYNOTE 001[a] (NCT01295827)	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 92 Monate	Randomisierte Lungenkarzinom-Kohorte mit nicht-vorbehandelten Patienten – *Kohorte F-1*: Interventionsarm I: Pembrolizumab 2 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen Interventionsarm II: Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen Interventionsarm III: Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle zwei Wochen
KEYNOTE 021[b] (NCT02039674)	ja	ja	laufend	Studiendauer: 92 Monate	*Kohorte A* Interventionsarm: Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen UND Carboplatin AUC 6 i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Paclitaxel 175 oder 200 mg/m² i. v. alle drei Wochen *Kohorte B* Interventionsarm: Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen UND Carboplatin AUC 6 i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Paclitaxel 175 oder 200 mg/m² i. v. und Bevacizumab 15 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen *Kohorte C* Interventionsarm: Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen UND

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Carboplatin AUC 5 i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen für 4 Zyklen *Kohorte D:* <u>Interventionsarm</u>: Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen UND Ipilimumab (0,3; 1 oder 3mg/kg) i. v. alle drei Wochen *Kohorte E:* <u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 2 mg/kg i. v. alle drei Wochen UND Erlotinib 150 mg p. o. täglich *Kohorte F:* <u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg i. v. alle drei Wochen UND Gefitinib 250 mg p. o. täglich *Kohorte G:* <u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Carboplatin AUC 5 i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> Carboplatin AUC 5 i. v. alle drei Wochen in Kombination mit

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen. Patienten aus dem Kontrollarm konnten nach Progress Pembrolizumab-Monotherapie erhalten (maximal 24 Monate). *Kohorte H:* <u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg i. v. alle drei Wochen UND Ipilimumab (0,3; 1 oder 3mg/kg) i. v. alle drei Wochen für 4 Zyklen. Danach können die Patienten Pembrolizumab-Monotherapie erhalten.
KEYNOTE 024[b] (NCT02142738)	ja	ja	laufend	57 Monate	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> Platin-Chemotherapie: Carboplatin AUC 5 oder AUC 6 i. v. alle drei Wochen ODER Cisplatin 75 mg/m² i. v. alle drei Wochen in Kombination mit: Gemcitabin 1.250 mg/m² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3 wöchigen Zyklus ODER Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen ODER Paclitaxel 200 mg/m² i. v. alle drei Wochen

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
KEYNOTE 042 (NCT02220894)	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 72 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Kontrollarm: Carboplatin AUC 5 oder 6 i. v. alle drei Wochen in Kombination mit: Paclitaxel 200 mg/m^2 i. v. alle drei Wochen ODER Pemetrexed 500 mg/m^2 i. v. alle drei Wochen
KEYNOTE 189 (NCT02578680)	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 39 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Carboplatin AUC 5 ml/mg/min i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen ODER Cisplatin 75 mg/m² i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen Kontrollarm: Carboplatin AUC 5 ml/mg/min i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen ODER Cisplatin 75 mg/m² i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen
KEYNOTE 598 (NCT03302234)	nein	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 74 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Ipilimumab 1 mg/kg i. v. alle sechs Wochen

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Kontrollarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Placebo i. v. alle sechs Wochen
KEYNOTE 654 (NCT03322540)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 46 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Epacadostat 100 mg oral zweimal täglich Kontrollarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Placebo oral für bis zu 35 Therapiezyklen
KEYNOTE 715 (NCT03322566)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 45 Monate	Interventionsarm: Epacadostat 100 mg oral zweimal täglich UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Platin-Chemotherapie i. v. alle drei Wochen. Vor Randomisierung wurde vom Prüfarzt für die Platin-Chemotherapie eine der drei Optionen gewählt: 1) Pemetrexed 500 mg/m^2 + Cisplatin 75 mg/m^2 für 4 Zyklen gefolgt von Pemetrexed 500 mg/m^2 Q3W (Nicht-Plattenepithel Histologie) oder 2) Pemetrexed 500 mg/m^2 + Carboplatin AUC 5 Q3W für 4 Zyklen gefolgt

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					von Pemetrexed 500 mg/m^2 Q3W (Nicht-Plattenepithel Histologie) oder 3) Paclitaxel 175-200 mg/m^2 + Carboplatin AUC 5-6 Q3W für 4 Zyklen (Plattenepithel Histologie) <u>Kontrollarm:</u> Placebo oral UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Platin-Chemotherapie i. v. alle drei Wochen
KEYNOTE 764 (NCT03562871)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 27 Monate	<u>Interventionen:</u> <u>Kohorte A (PD-L1 TPS ≥ 50 %):</u> Phase I: O102 100µg s. c. alle drei Wochen UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Phase II: A1: O102 100µg s. c. alle drei Wochen UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen A2: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Kohorte B (PD-L1 TPS < 50 %):</u> Phase I: IO102 100µg s. c. alle drei Wochen UND

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Chemotherapie (Carboplatin AUC 5 mg/mL und Pemetrexed 500 mg/m² i. v.) alle drei Wochen für vier Zyklen gefolgt von Pemetrexed Erhaltungstherapie nach Ermessen des Prüfarztes Phase II: B1: IO102 100µg s. c. alle drei Wochen UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Chemotherapie (Carboplatin AUC 5 mg/mL und Pemetrexed 500 mg/m² i. v.) alle drei Wochen für vier Zyklen gefolgt von Pemetrexed Erhaltungstherapie nach Ermessen des Prüfarztes B2: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Chemotherapie (Carboplatin AUC 5 mg/mL und Pemetrexed 500 mg/m² i. v.) alle drei Wochen für vier Zyklen gefolgt von Pemetrexed Erhaltungstherapie nach Ermessen des Prüfarztes
PN 386 (NCT02638090)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 58 Monate	<u>Interventionsarm (Phase 1):</u> <u>Level 1:</u> Vorinostat 200 mg oral täglich UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Level 2:</u>

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Vorinostat 400 mg oral täglich UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm (Phase Ib):</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Vorinostat 200 mg oral täglich <u>Kontrollarm A:</u> Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen Kontrollarm B: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Vorinostat 200 mg oral täglich
3475-190 (NCT0259 1615)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 46 Monate	<u>Interventionsarm A (Therapien jeweils i. v. alle drei Wochen):</u> Plattenepithel-Histologie: Carboplatin AUC 6 für vier Zyklen UND Paclitaxel 200 mg/m² für vier Zyklen Nicht-Plattenepithel-Histologie: Carboplatin AUC 5 für vier Zyklen UND Pemetrexed 500 mg/m² alle für vier Zyklen *jeweils gefolgt von* *Pembrolizumab 200 mg* <u>Interventionsarm B (Therapien jeweils i. v. alle drei Wochen):</u>

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Pembrolizumab 200 mg für vier Zyklen gefolgt von Plattenepithel-Histologie: Carboplatin AUC 6 für vier Zyklen UND Paclitaxel 200 mg/m² für vier Zyklen Nicht-Plattenepithel-Histologie: Carboplatin AUC 5 für vier Zyklen UND Pemetrexed 500 mg/m² für vier Zyklen *jeweils gefolgt von* *Pembrolizumab 200 mg*
3475-387 (NCT02581943)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 36 Monate	Interventionsarm 1: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Interventionsarm 2: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Carboplatin AUC 1 wöchentlich UND Paclitaxel 25 mg/m² wöchentlich
3475-132 (NCT02444741)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 60 Monate	Phase I (nicht randomisiert): Gruppe 1: Pembrolizumab 100 mg i. v. alle drei Wochen und SBRT 50 Gray in 4 Fraktionen Gruppe 2: Pembrolizumab 100 mg i. v. alle drei Wochen und WFRT 45 Gray für in 15 Fraktionen Phase II (randomisiert): Interventionsarm I: Pembrolizumab maximal verträglichen Dosis der Phase I i. v. alle drei

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Wochen und SBRT 50 Gray in 4 Fraktionen Interventionsarm II: Pembrolizumab maximal verträglichen Dosis der Phase I i. v. alle drei Wochen Interventionsarm III: Pembrolizumab maximal verträgliche Dosis der Phase I i. v. alle drei Wochen und WFRT 45 Gray in 15 Fraktionen Interventionsarm IV: Pembrolizumab + mögliche WFRT Pembrolizumab maximal verträgliche Dosis der Phase I i. v. alle drei Wochen. Schreitet die Krebserkrankung nach 6 Wochen fort, kann eine WFRT initiiert werden.

a: Die Studie KEYNOTE 001 ist eine offene, multizentrische, nicht-kontrollierte Phase-I-Studie in der Pembrolizumab bei Patienten mit progressiv lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Tumoren, insbesondere Melanom- oder NSCLC-Patienten untersucht wurde.

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

c: Beteiligung im Rahmen einer Kollaboration

AUC: Area Under the Curve; i. v.: Intravenös; KG: Körpergewicht; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SBRT: Stereotaktische Strahlentherapie; s. c.: Subkutan; TPS: Tumor Proportion Score; WFRT: Weitfeld-Strahlentherapie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-19 ist der 24.01.2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-19 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden bei Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) – RCT mit dem zbAM

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie[a]**
KEYNOTE 001	
Kohorte F-1	Abweichende Dosierung (Nicht E2)
KEYNOTE 021	
Kohorte A	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte B	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte C	Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte D	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte E	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte F	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte H	Anderer Kombinationspartner (Nicht E2)
KEYNOTE 024	Prüfintervention Monotherapie (Nicht E2)
KEYNOTE 042	Prüfintervention Monotherapie (Nicht E2)
KEYNOTE 598	Anderer Kombinationspartner (Nicht E2)
KEYNOTE 654	Anderer Kombinationspartner (Nicht E2)
KEYNOTE 715	Vergleichstherapie nicht erfüllt (Nicht E3)
KEYNOTE 764	Vergleichstherapie nicht erfüllt (Nicht E3)
PN 386	Anderer Kombinationspartner (Nicht E2)
3475-190	Abweichende Prüfintervention (Nicht E2)
3475-387	Abweichende Prüfintervention (Nicht E2)
3475-132	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung (Nicht E2)

a: Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen sind in Tabelle 4-3 in Abschnitt 4.2.2 erläutert.

PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-21: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden bei Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % – RCT mit dem zbAM

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie[a]**
KEYNOTE 001	
Kohorte F-1	Keine kontrollierte Studie (Nicht E6)
KEYNOTE 021	
Kohorte A	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte B	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte C	Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte D	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte E	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte F	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte H	Anderer Kombinationspartner (Nicht E2)
KEYNOTE 024	Prüfintervention Monotherapie (Nicht E2)
KEYNOTE 042	Prüfintervention Monotherapie (Nicht E2)
KEYNOTE 189	Vergleichstherapie nicht erfüllt (Nicht E3)
KEYNOTE 598	Anderer Kombinationspartner (Nicht E2)
KEYNOTE 654	Anderer Kombinationspartner (Nicht E2)
KEYNOTE 715	Vergleichstherapie nicht erfüllt (Nicht E3)
KEYNOTE 764	Kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E7)
PN 386	Anderer Kombinationspartner (Nicht E2)
3475-190	Abweichende Prüfintervention (Nicht E2)
3475-387	Abweichende Prüfintervention (Nicht E2)
3475-132	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung (Nicht E2)
a: Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen sind in Tabelle 4-4 in Abschnitt 4.2.2 erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 08.01.2019 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials auf der OVID-Plattform durchgeführt.

Die Recherche nach Publikationen mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei Erwachsenen mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC in der Erstlinienbehandlung, deren Tumoren keine EGFR- oder ALK-positive Mutationen aufweisen, ergab 1.220 potenziell relevante Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=294) wurden die verbliebenen 926 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 921 Publikationen als nicht themenrelevant klassifiziert (Abbildung 4-3). Die Publikationen von Langer et al. und Borghaei et al. über die Daten der Studie KEYNOTE 021G bzw. von Gandhi et al. über die Daten der Studie KEYNOTE 189 sowie der zugehörige Registereintrag auf ClinicalTrials.gov erfüllten die Einschlusskriterien für die im vorliegenden Dossier untersuchte Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS von < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (85-88).

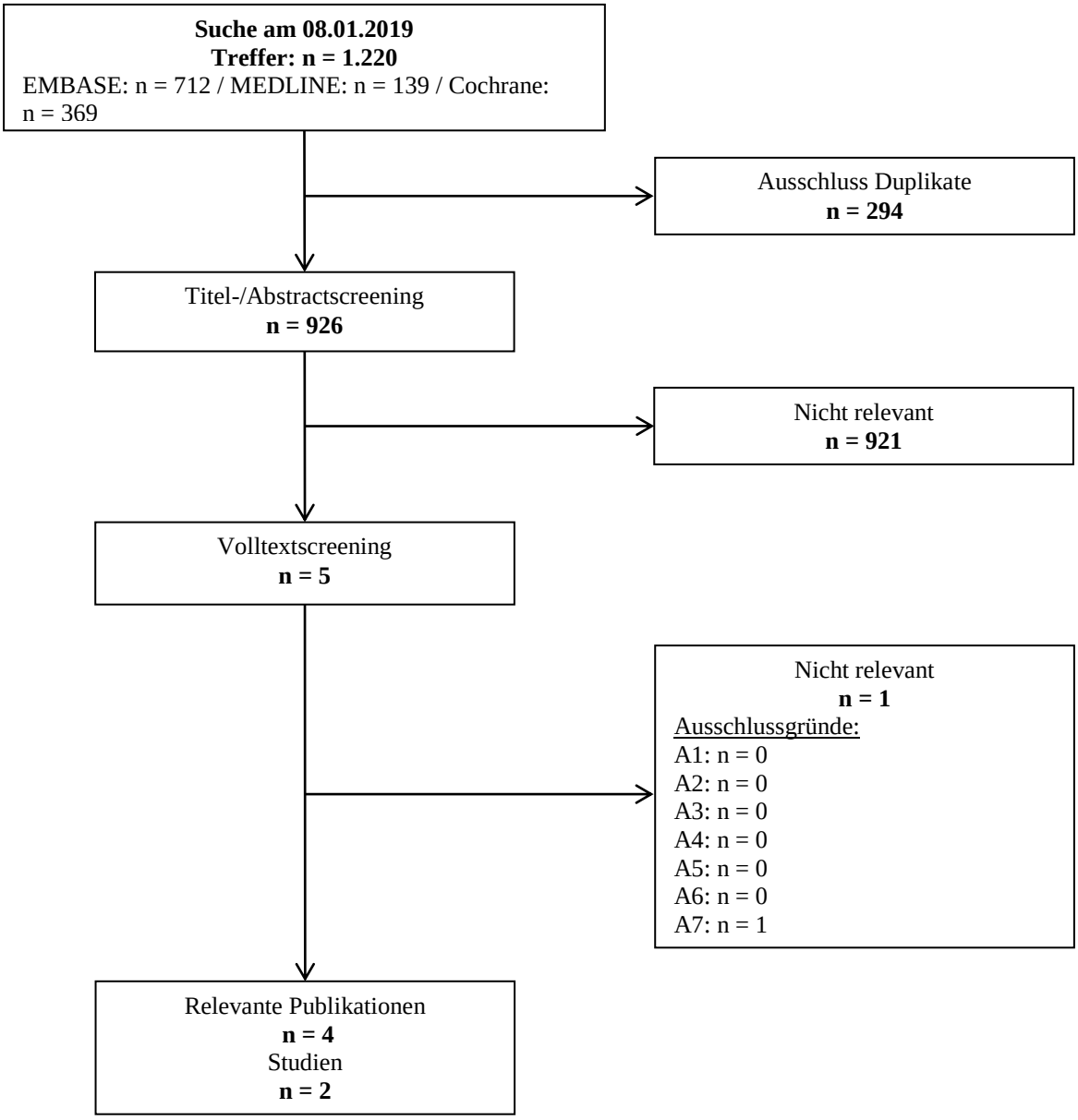


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM, Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Für die Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % konnten in der bibliografischen Literaturrecherche keine relevanten Publikationen identifiziert werden (Abbildung 4-4). Die Ergebnisse der Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für diese Patientenpopulation ist dem Abschnitt 4.3.2.1.1.2 zu entnehmen.

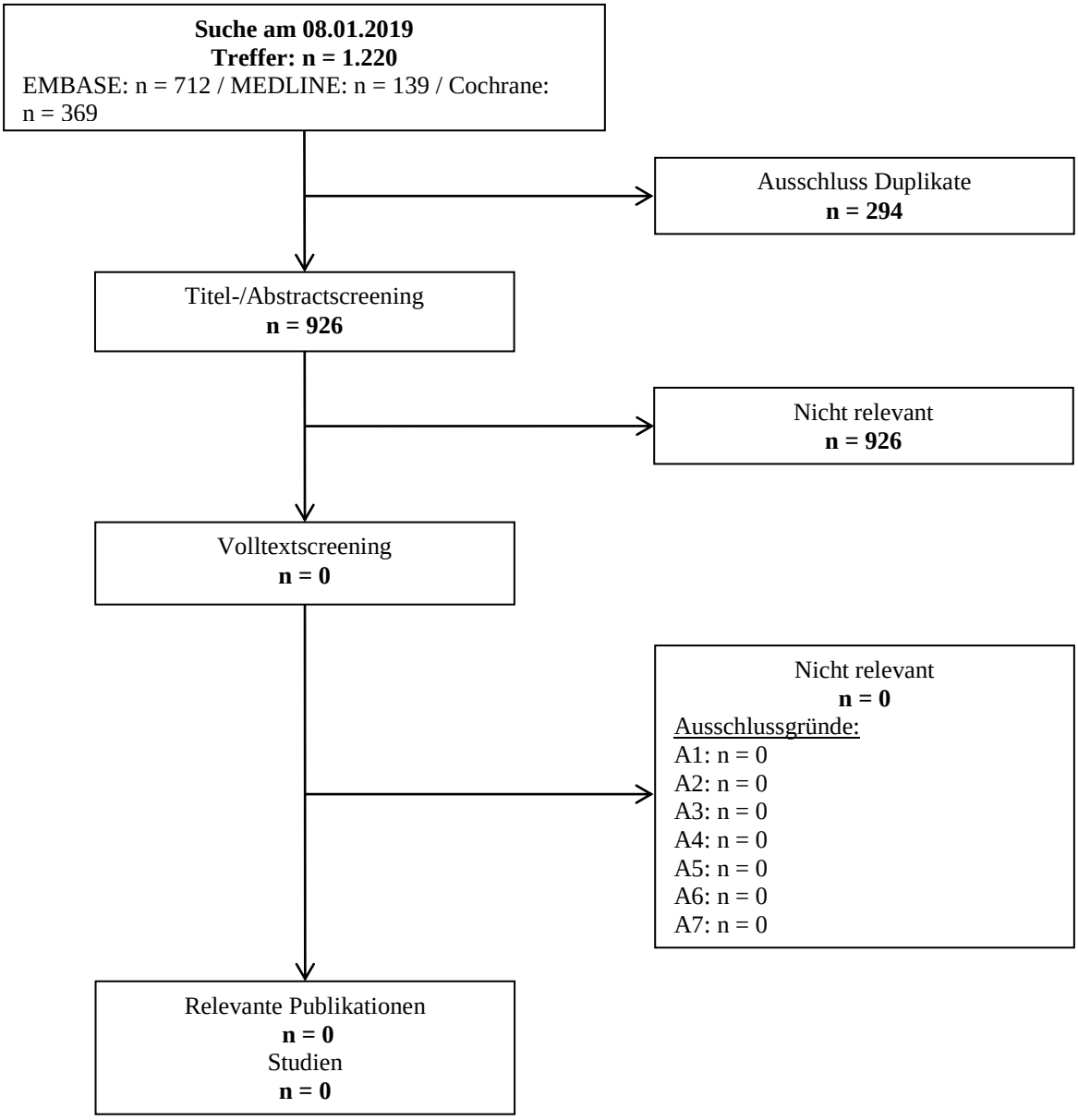


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM, Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

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 4-19) 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.

Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Recherche erfolgte am 09.01.2019 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet. Die Suche für die bewertungsrelevante Population nach nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ergab zwei relevante Studien zu Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (Tabelle 4-22). Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-22: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zbAM, Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
KEYNOTE 189	ClinicalTrials.gov (88) EU-CTR (89) WHO-ICTRP (90) PharmNet.Bund (91)	ja	ja	laufend
KEYNOTE 021G	ClinicalTrials.gov (92) WHO-ICTRP (93)	ja	ja	abgeschlossen[b]

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

b: Mit der finalen Auswertung des Datenschnitts am 31. Mai 2017 der Kohorte G ist die Studie KEYNOTE 021 abgeschlossen.

EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Tabelle 4-23: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zbAM in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

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)
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.				

Für die Patientenpopulation mit einem TPS ≥ 50 % wurde keine geeignete RCT für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der zVT identifiziert. Die Recherche zu Studien für einen indirekten Vergleich ist in Abschnitt 4.3.2.1.1.3 dargestellt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-22 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-22 und Tabelle 4-23 ist der 09.01.2019.

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 4-24: Studienpool – RCT mit dem zbAM

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])
Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)						
placebokontrolliert						
-						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEY-NOTE 189	ja	ja	nein	ja (81, 94-96)	ja (88-91)	ja (85)
KEY-NOTE 021G	ja	ja	nein	Ja (81, 96-98)	ja (92, 93)	ja (86, 87)
Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 %						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es wurde keine relevante RCT identifiziert						

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

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.

PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

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 4-25: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 189	Phase-III Randomisiert Aktivkontrolliert Weltweit Multizentrisch Doppelblind Cross-Over[a]	Nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive	**Studienpopulation**: (TPS < 50 %) Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (Pemetrexed und Cisplatin/Carboplatin) (N= 255) Platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed und Cisplatin/Carboplatin) (N= 121) Davon relevante Teilpopulation: **TPC Survey Population[b]** **(TPS < 50 %):** Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (Pemetrexed und Cisplatin/Carboplatin) (N= 162) Platinbasierte Chemotherapie	Screening: bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie oder platinbasierte Chemotherapie bis zum: - Kompletten Ansprechen und Therapie mit Pembrolizumab für mind. 6 Monate - Fortschreiten der Krebserkrankung - Auftreten unzumutbarer Toxizität - Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen - Schwangerschaft - Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten - Noncompliance der Studienteilnehmer	143 Zentren in 16 Ländern: Australien (8) Belgien (2) Dänemark (3) Deutschland (11) Finnland (2) Frankreich (6) Großbritannien (7) Irland (5) Israel (6) Italien (12) Japan (4) Kanada (6) Niederlande (3) Österreich (8) Spanien (12) Vereinigte Staaten von Amerika (USA) (48) 01/2016 – laufend: Studienbeginn: 15.01.2016 Primärer Datenschnitt 08.11.2017	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Sekundäre Endpunkte: Objektive Ansprechrate Dauer des Therapieansprechens Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Krankheits-symptomatik mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS Unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			(Pemetrexed und Cisplatin/Carboplatin) (N= 88)	- Erreichen von max. 35 Therapiezyklen - Auftreten administrativer Gründe. Patienten, für die ein Fortschreiten der Erkrankung dokumentiert wurde, werden entblindet und können mit Pembrolizumab-Monotherapie in einer Crossover Phase weiter behandelt werden. Nachbeobachtung: mind. 30 Tage nach letzter Studienmedikation zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder nach Therapiewechsel; 90 Tage zur Erhebung von schweren unerwünschten Ereignissen oder Ereignissen von besonderem klinischem Interesse.	21.09.2018 Ad hoc Auswertung für ASCO 2019 (geplant)	
KEYNOTE 021G	Phase II Randomisiert Aktivkontrolliert Multizentrisch Offen	Nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder	**Studienpopulation (TPS < 50 %)**: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie	Screening: bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-	26 Zentren in 2 Ländern: Taiwan Vereinigte Staaten von Amerika (USA)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Objektive Ansprechrate

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	Cross-Over[a]	metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	(Pemetrexed und Carboplatin) (N=60) Platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin) (N=63) Davon relevante Teilpopulation: **TPC Survey Population[b]** **(TPS < 50 %):** Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin) (N=20) Platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin) (N=20)	Chemotherapie oder Platin-Chemotherapie bis zum: - Fortschreiten der Krebserkrankung - Auftreten unzumutbarer Toxizität - Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen[c] - Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten. Nachbeobachtung: 30 Tage nach letzter Studienmedikation zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder nach Therapiewechsel; 90 Tage zur Erhebung von schweren unerwünschten Ereignissen oder Ereignissen von besonderem klinischem Interesse	Studienbeginn: 20.03.2014 1. Datenschnitt: 08.08.2016 2. Datenschnitt: 31.12. 2016 Finale Analyse: 31.05. 2017 Ad-hoc Auswertung für ASCO: 01.12.2017	Sekundäre Endpunkte: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Dauer des Therapieansprechens Gesamtüberleben Unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
a: In den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G konnten Patienten im Chemotherapie-Arm bei bestätigter Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) und entsprechender Eignung auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln: Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≤ 1, keine neu aufgetretenen oder progredienten Hirnmetastasen, ECOG-Leistungsstatus 0 oder 1, Patient erhielt keine andere Therapie außer der systemischen Chemotherapie im Rahmen der Studie, Patient erhielt keine palliative Strahlentherapie nach Studienbeginn, ausreichende Organfunktion und Laborwerte. b: Aus der Studienpopulation der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G wurde lediglich die Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression von <50 % für die hier dargestellten Ergebnisse betrachtet. Obwohl in der KEYNOTE 189 auch die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % eingeschlossen wurde, wird hier nur die Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) dargestellt, da nur diese Teilpopulation für den direkten Vergleich herangezogen wird. Ferner wurden die Teilpopulationen der KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G auf die jeweilige TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) eingeschränkt. c: Die maximale Behandlungsdauer mit Pembrolizumab im Rahmen der Studie KEYNOTE 021G betrug 24 Monate. Bei vollständigem bestätigtem Ansprechen oder bei partiellem Ansprechen bzw. stabiler Erkrankung nach Erreichen der maximalen Zyklenzahl konnten die Patienten nach darauffolgender bestätigter Progression eine Behandlung mit Pembrolizumab neu beginnen („second course phase“) (97). Die Behandlung mit Carboplatin und Pemetrexed wurde gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation angewendet, eine maximale Behandlungsdauer für die jeweilige Therapie ist hier nicht zu entnehmen (5, 6). Im Rahmen der Studie KEYNOTE 021G wurden die Patienten mit 4 Zyklen Carboplatin und Pemetrexed mit anschließender Erhaltungstherapie mit Pemetrexed alleine behandelt. ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; ASCO: American Society of Clinical Oncology; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; Q-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; N: Gesamtzahl der Patienten; NCSLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TPC: Treatment of Physician’s Choice; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala					

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM

Studie	**Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie**	**Platinbasierte Chemotherapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
KEYNOTE 189	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie: - Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen - Pemetrexed 500 mg/m² als 10-minütige Infusion alle drei Wochen und - Cisplatin 75mg/m² oder Carboplatin AUC 5 als 30- bis 60-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen. Behandlung bis zu maximal 35 Behandlungszyklen, zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die eine Weiterbehandlung verhindern, bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten, aufgrund einer Schwangerschaft der Studienteilnehmerin, Noncompliance mit den Studiennotwendigkeiten oder aus administrativen Gründen.	Platinbasierte Chemotherapie: - Placebo-Lösung als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen - Pemetrexed 500 mg/m² als 10-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen - Cisplatin 75mg/ m² oder Carboplatin AUC 5 als 30- bis 60-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen Behandlung bis zu maximal 35 Behandlungszyklen, zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die eine Weiterbehandlung verhindern, bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten, aufgrund einer Schwangerschaft der Studienteilnehmerin, Noncompliance mit den Studiennotwendigkeiten oder aus administrativen Gründen.	Begleitmedikationen, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind Nicht erlaubte Medikationen während des Screenings, der Behandlungs-, Cross-Over- oder Zweite Studienphase: - Andere systemische oder biologische Therapien - Andere Chemo- oder Immuntherapien - Strahlentherapie - Lebendimpfstoffe - Kortikosteroide (> 7 Tage Behandlung) ausgenommen für die Behandlung von Unerwünschten Ereignissen oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten Chemotherapien.
KEYNOTE 021G	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie: - Pembrolizumab 200 mg als	Platinbasierte Chemotherapie: - Carboplatin als 30- bis 60-minütige intravenöse Infusion	Begleitmedikationen, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind Nicht erlaubte Medikationen während des Screenings, der

Studie	**Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie**	**Platinbasierte Chemotherapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
	30-minütige intravenöse Infusion - Pemetrexed 500 mg/m² als 10-minütige Infusion alle drei Wochen und - Carboplatin als 30- bis 60-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen (Dosierung AUC 5). Behandlung bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten.	alle drei Wochen (Dosierung AUC 5) - Pemetrexed 500 mg/m² als 10-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen. Behandlung bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten.	Behandlungs-, Cross-Over- oder Zweite Studienphase: - Andere systemische oder biologische Therapien - Andere Chemo- oder Immuntherapien - Strahlentherapie - Lebendimpfstoffe - Kortikosteroide (> 7 Tage Behandlung) ausgenommen für die Behandlung von unerwünschten Ereignissen oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten Chemotherapien.
AUC: Area Under the Curve			

Im Rahmen der Informationsbeschaffung konnten die beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie identifiziert werden (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.4). Während es sich bei der Studie KEYNOTE 021G um die Phase-II-Studie zu Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie handelt, ist die Studie KEYNOTE 189 die darauffolgende Phase-III-Studie. Neben der spezifischen Indikation stimmen auch die Ein- und Ausschlusskriterien, der Behandlungsalgorithmus sowie die angewendete Dosierung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie in beiden Studien vollständig überein. Der Hauptunterschied zwischen den beiden Studien besteht darin, dass in der Studie KEYNOTE 189 sowohl Carboplatin als auch Cisplatin als Kombinationspartner mit Pemetrexed ausgewählt werden konnten während in der Studie KEYNOTE 021G nur Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed vorgesehen war.

KEYNOTE 189

Studienziele

Primäre Ziele der Studie KEYNOTE 189 waren die Bewertung des Gesamtüberlebens, sowie des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und entweder Cisplatin oder Carboplatin gegenüber der platinbasierten

Chemotherapie aus Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin bei nicht-vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit nicht-plattenepithelialen NSCLC.

Studiendesign und Interventionen

Bei der Studie KEYNOTE 189 handelt es sich um die eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie der Phase-III, die die Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der platinbasierten Chemotherapie bei nicht-vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen untersucht. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem PD-L1-Status (positiv vs. negativ), der Art der Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und dem Raucherstatus (nie vs. ehemals/ja) im Verhältnis 2:1 in die zwei Studienarme: Pembrolizumab 200 mg als intravenöse Infusion alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (N=162 in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) oder Placebo als intravenöse Infusion alle drei Wochen in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (N=88 in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]). Die Chemotherapie in beiden Behandlungsarmen bestand aus:

- Pemetrexed 500 mg/m² intravenöse Infusion am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen

  UND

- Carboplatin AUC-Wert 5 intravenöse Infusion am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für vier Zyklen

  ODER

- Cisplatin 75 mg/m^2 intravenöse Infusion am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für vier Zyklen.

Die Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo erfolgte über 35 Anwendungen (Zyklen) oder bis eines der Abbruchkriterien eintrat: bestätigte Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1), unakzeptable unerwünschte Ereignisse, das zeitgleiche Auftreten einer Erkrankung, die die Gabe der Studienmedikation verhinderte, Entscheidung des Prüfarztes oder Entscheidung des Patienten die Studie abzubrechen, Schwangerschaft des Patienten, Noncompliance mit der Studienmedikation oder den Studienerfordernissen oder administrative Gründe, die zum Ausscheiden des Patienten aus der Studie führten. Die Behandlung mit Pemetrexed erfolgte ebenfalls bis eines der Abbruchkriterien eintrat. Die Behandlung mit einer Platin-Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin) erfolgte für 4 Zyklen oder bis eines der Abbruchkriterien eintrat. Mit bestätigter Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) wurden Patient und Prüfarzt entblindet. Patienten im Chemotherapie-Arm konnten dann bei entsprechender Eignung (Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≤ 1, keine neu aufgetretenen oder progredienten Hirnmetastasen, ECOG-Leistungsstatus 0 oder 1, Patient erhielt keine andere Therapie außer der systemischen Chemotherapie im Rahmen der

Studie, Patient erhielt keine palliative Strahlentherapie nach Studienbeginn, ausreichende Organfunktion und Laborwerte) auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln.

Datenschnitte

Für die Studie KEYNOTE 189 sind neben der finalen Analyse zwei zusätzliche Interimanalysen präspezifiziert. Die Interimanalyse 1 war geplant, sobald der Einschluss in die Studie abgeschlossen und mind. 370 Ereignisse zum Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung dokumentiert wurden. Die im Dossier dargestellten Ergebnissen basieren auf den Auswertungen der ersten Interimsanalyse vom 08. November 2017, die mit dem Zulassungsantrag bei der EMA eingereicht wurden (94). Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie werden die Daten aus der ersten Interimanalyse im Rahmen der Meta-Analyse herangezogen.

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie KEYNOTE 189 wurden folgende patientenrelevante Endpunkte untersucht:

- Mortalität
    - Gesamtüberleben
    - Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung
- Morbidität
    - Krankheitssymptomatik
        - Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
        - Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13
        - Visuelle Analogskala des EQ-5D
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
    - Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Unerwünschte Ereignisse

KEYNOTE 021 G

Studienziele

Die Ziele der Studie KEYNOTE 021G waren neben der Ermittlung der empfohlenen Phase 2 Dosierung für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin die Bewertung des Gesamtüberlebens, der objektiven Ansprechrate sowie des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und entweder

Cisplatin oder Carboplatin gegenüber der platinbasierten Chemotherapie aus Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin bei nicht-vorbehandelten NSCLC Patienten

Studiendesign und Interventionen

Bei der zweiten Studie handelt es sich um die Kohorte G der Studie KEYNOTE 021. Diese ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-II-Zulassungsstudie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin) im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin). Die Studie wurde stratifiziert nach dem Tumor PD-L1-Status (positiv vs. negativ) durchgeführt.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem PD-L1-Status (positiv vs. negativ) im Verhältnis 1:1 in die zwei Studienarme: Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (N=20, Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) oder platinbasierte Chemotherapie (N=20, Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]). Die Chemotherapie in beiden Behandlungsarmen bestand aus:

- Pemetrexed 500 mg/m² als intravenöse Infusion am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen

  UND

- Carboplatin AUC-Wert 5 als intravenöse Infusion am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für vier Zyklen.

In beiden Armen wurde Carboplatin über vier Zyklen in Kombination mit Pemetrexed gegeben. Anschließend erhielten die Patienten eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed alleine bzw. weiterhin in Kombination mit Pembrolizumab im Interventions-Arm. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, dem Auftreten unzumutbarer Toxizität, bis zum Erreichen eines vollständigen Ansprechens bzw. der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder des Patienten. Die maximale Behandlungsdauer mit Pembrolizumab im Rahmen der Studie KEYNOTE 021G betrug 24 Monate. Patienten mit vollständigem bestätigtem Ansprechen oder bei partiellem Ansprechen bzw. stabiler Erkrankung nach Erreichen der maximalen Zyklenzahl konnten nach darauffolgender bestätigter Progression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) erneut eine Behandlung mit Pembrolizumab beginnen („second course phase“).

Datenschnitte

Für die Studie KEYNOTE 021 Kohorte G waren keine Interimanalysen präspezifiziert. Die Auswertung des primären Endpunktes Objektive Ansprechrate war für den Zeitpunkt geplant, zu dem alle Patienten mindestens sechs Monate in der Nachbeobachtungsphase waren. Für die Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei der Objektiven Ansprechrate wurde ein

Unterschied von 18,4 % angenommen (97). Basierend auf diesen Annahmen wurde die Studie mit einem ersten Datenschnitt am 08. August 2016 ausgewertet und ein klinischer Studienbericht erstellt (1. Datenschnitt) (97). Im Rahmen des Zulassungsprozesses bei der EMA wurden die Wirksamkeitsendpunkte zum 31.12.2016 (2. Datenschnitt) ausgewertet. Auf Anfrage der EMA wurde die finale Analyse aller Endpunkte zum 31.05. 2017 durchgeführt. Für einen transparenten und vollständigen Gesamteindruck über den Verlauf der Studie werden die Ergebnisse des letzten Datenschnitts (finalen Analyse: 31.05.2017) in diesem Nutzendossier dargestellt und für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Rahmen der Meta-Analyse herangezogen.

Die mediane Behandlungsdauer in der Studie KEYNOTE 021G betrug insgesamt 7,3 Monate zum Zeitpunkt der finalen Analyse (31.05. 2017), wobei es 10,1 Monate unter Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und nur 4,9 Monate unter Chemotherapie waren. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug insgesamt zu diesem Zeitpunkt 18,7 Monate (Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie: 19,4 Monate, platinbasierte Chemotherapie: 17,5 Monate).

Patienten im Chemotherapie-Arm konnten bei bestätigter Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) und entsprechender Eignung (unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≤ 1, keine neu aufgetretenen oder progredienten Hirnmetastasen, ECOG-Leistungsstatus 0 oder 1, Patient erhielt keine andere Therapie außer der systemischen Chemotherapie im Rahmen der Studie, Patient erhielt keine palliative Strahlentherapie nach Studienbeginn, ausreichende Organfunktion und Laborwerte) auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse (31.05.2017) haben 25 Patienten (39,7 %) aus dem Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt, 15 Patienten (23,8 %) erhielten eine andere anti-PD-1/PD-L1 Therapie.

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie KEYNOTE 021G wurden folgende patientenrelevante Endpunkte untersucht:

- Mortalität
    - Gesamtüberleben
    - Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung
- Unerwünschte Ereignisse

Beschreibung der TPC Survey Population (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G)

Die Wahl der Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne Treibermutationen oder unbekanntem Mutationsstatus im Stadium IV wird von nationalen Leitlinien anhand der Tumor PD-L1-Expression getroffen (10, 11). Dabei wird für Patienten, deren Tumorzellen einen PD-L1 TPS ≥ 50 % aufweisen, eine Pembrolizumab-Monotherapie als Standardtherapie empfohlen (10, 11). Hier hat Pembrolizumab den vorherigen Standard,

eine platinbasierte Chemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum abgelöst. Unabhängig der PD-L1-Expression ist Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC bei Tumoren ohne EGFR-, ROS1- oder ALK-Mutationen bereits von der Leitlinie der DGHO empfohlen (11). Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt weiterhin bei Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) eine Chemotherapie aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Gemcitabin oder eine andere platinbasierte Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab (10).

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-Chemotherapie ist für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer), eine platinbasierte Chemotherapie die zVT (Angaben zur zVT finden sich in Abschnitt 4.2.1 oder auch in Abschnitt 3.1 in Modul 3B).

Carboplatin verfügt in Deutschland für die Therapie des NSCLC in der Erstlinie nur in Kombination mit nab-Paclitaxel über eine Zulassung, wird aber von der S3-Leitlinie sowie der Leitlinie der DGHO auch in anderen Kombinationen empfohlen (10, 11). Es liegt eine Verordnungsfähigkeit gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL für die Erstlinientherapie des NSCLC vor (2). Demnach ist Carboplatin in Kombination zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten verordnungsfähig, die hinsichtlich des zu erwartenden Toxizitätsprofils für Carboplatin im Rahmen einer platinbasierten Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum infrage kommen. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich laut Anlage VI zum Abschnitt K im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.

Die im Rahmen der nutzenbewertungsrelevanten Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G zur Verfügung stehenden Therapieoptionen entsprechen allesamt den Empfehlungen der Leitlinien und auch der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland (siehe dazu auch Ausführungen in Abschnitt 3.2.2 in Modul 3B).

Die Eignung eines Patienten für ein bestimmtes platinbasiertes Kombinationschemotherapieregime wurde für die Studie KEYNOTE 189 zu Studienbeginn vor Randomisierung patientenindividuell bestimmt. Patienten, die eine systemische Therapie im neo-adjuvanten oder adjuvanten Setting erhalten hatten, waren nur dann für die Studienteilnahme geeignet, wenn diese Therapie mind. 12 Monate vor Diagnose der metastasierenden Erkrankungen abgeschlossen war. Die Rationale für die Behandlung mit einer Carboplatin-basierten Kombinationschemotherapie wurde im Rahmen einer Prüfarztbefragung (TPC Survey) erhoben. In dieser Befragung gab der Prüfarzt zunächst an, mit welcher Platin-Komponente er den individuellen Patienten vor Randomisierung behandelt hätte. Falls der Prüfarzt Carboplatin als Option ausgewählt hat, wurde im Anschluss abgefragt, ob der Patient auch für eine Cisplatin-Therapie geeignet gewesen wäre und falls „nein“ (Patient war nach Auffassung des Prüfarztes nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet), mit welcher Begründung. Die Gründe hierfür waren vielseitig und bestanden aus folgenden Antwortkategorien: Alter, Bedenken bezüglich des Nutzen-Risiko-Profils einer Behandlung

mit Cisplatin, Kontraindikation gegen Cisplatin, Bedenken der Wirksamkeit von Cisplatin, schlechter Allgemeinzustand (schlechter Performancestatus), vorherige Behandlung mit Cisplatin, Sicherheitsbedenken, Patientenpräferenz, Cisplatin nicht Standard in der jeweiligen Prüfarztpraxis oder weitere Gründe (freie Antworten möglich) (95).

Im Rahmen der Studie KEYNOTE 021G wurde Carboplatin als Platin-Komponente der Chemotherapie vorgegeben. Dennoch wurde auch für diese Studie eine Prüfarztbefragung (TPC Survey) zur Eignung für Cisplatin zu Studienbeginn durchgeführt (98).

Die Gründe für die individuelle Therapieentscheidung zugunsten von Carboplatin liegen für jeden Patienten aus den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G vor (Tabelle 4-27 und Tabelle 4-28). Die genannten Gründe verdeutlichen, dass die Entscheidung eines Prüfarztes für oder gegen eine Therapie mit Carboplatin auf Basis der individuellen Situation (z. B. Komorbiditäten, Allgemeinzustand, Alter, Patientenpräferenz) und in Anlehnung an die in Leitlinien gegebenen Empfehlungen gefällt wurde. Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed „Off-Label“ eingesetzt hat, werden der hier definierten TPC Survey Population zugeordnet.

Folgende Antwortkategorien auf patientenindividueller Basis sind in die Analysen dieses Nutzendossiers mit eingeflossen:

- Bedenken bezüglich des Nutzen-Risiko-Profils einer Behandlung mit Cisplatin
- Kontraindikationen gegen Cisplatin
- Bedenken der Wirksamkeit von Cisplatin
- Sicherheitsbedenken
- Medizinische Gründe wie z. B. Tinnitus aus den freien Antwortmöglichkeiten

Tabelle 4-27: Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Study: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemoterapie[b] N[c] (%)	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] (%)	Gesamt N[c] (%)
Patienten in Population	**255**	**121**	**376**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Cisplatin zugewiesen wurden	**75 (29.4)**	**41 (33.9)**	**116 (30.9)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden	**180 (70.6)**	**80 (66.1)**	**260 (69.1)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden mit ausgefülltem Fragebogen	**180 (100.0)**	**80 (100.0)**	**260 (100.0)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden und die für die TPC Survey Population geeignet waren[d]	87 (34.1)	47 (38.8)	134 (35.6)

Wirksamkeitsbedenken von Cisplatin	10 (11.5)	4 (8.5)	14 (10.4)
Behandlung mit Cisplatin kontraindiziert	7 (8.0)	2 (4.3)	9 (6.7)
Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Carboplatin	19 (21.8)	13 (27.7)	32 (23.9)
Sicherheitsbedenken von Cisplatin	65 (74.7)	37 (78.7)	102 (76.1)
Behandlung in Deutschland zugelassen	3 (3.4)	0	3 (2.2)
Andere Gründe	4 (4.6)	7 (14.9)	11 (8.2)
In TPC Survey Population eingeschlossene Patienten	**162 (63.5)**	**88 (72.7)**	**250 (66.5)**

a: Datenschnitt: 08. November 2017

b: Platin-Chemotherapie / platinbasierte Chemotherapie : Cisplatin/Carboplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat, PD-L1 TPS <50%

d: Der Prüfarzt konnte im TPC Survey mehrere Gründe für die Zuweisung eines Patienten zu einer Carboplatin Therapie angeben. Für den Einschluss in die TPC Survey Population musste lediglich ein valider Grund pro Patient vorliegen.

N: Gesamtzahl der Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-28: Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Study: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] (%)	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] (%)	Gesamt N[c] (%)
Patienten in Population	**40**	**46**	**86**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden	**40 (100.0)**	**46 (100.0)**	**86 (100.0)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden mit ausgefülltem Fragebogen	**40 (100.0)**	**46 (100.0)**	**86 (100.0)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden und die für die TPC Survey Population geeignet waren[d]	**20 (50.0)**	**20 (43.5)**	**40 (46.5)**
Sicherheitsprofil zugunsten von Carboplatin	17 (85.0)	17 (85.0)	34 (85.0)
Prä-existierende Neuropathie	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (2.5)
Beeinträchtigung des Hörens	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
Vorbelastet durch Übelkeit und Erbrechen	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Niereninsuffizienz	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Herzversagen	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Carboplatin	2 (10.0)	3 (15.0)	5 (12.5)
Sicherheitsbedenken von Cisplatin	2 (10.0)	2 (10.0)	4 (10.0)
Wirksamkeitsbedenken von Cisplatin	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Andere Gründe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
In TPC Survey Population eingeschlossene Patienten	**20 (50.0)**	**20 (43.5)**	**40 (46.5)**

a: Datenschnitt: 31.Mai 2017

b: Platin-Chemotherapie / platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat, PD-L1 TPS <50%

d: Der Prüfarzt konnte im TPC Survey mehrere Gründe für die Zuweisung eines Patienten zu einer Carboplatin Therapie angeben. Für den Einschluss in die TPC Survey Population musste lediglich ein valider Grund pro Patient vorliegen.

N: Gesamtzahl der Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1;TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Neben den Patienten, die vor Randomisierung einer Cisplatin-basierten Chemotherapie in der Studie KEYNOTE 189 zugeordnet wurden, werden für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie nur Patienten aus den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G eingeschlossen, die entsprechend den Vorgaben der AM-RL begründet einer Carboplatin-basierten Chemotherapie zugeordnet wurden. Diese TPC Survey Populationen bilden die primären Populationen in diesem Nutzendossier und die Grundlage für die Ableitung des Zusatznutzens basierend auf den statistischen Analysen zu den patientenrelevanten Endpunkten. Die Darstellung der Patientencharakteristika erfolgt daher ausschließlich für die TPC Survey Populationen und nicht für die Gesamtpopulation der Studien.

Patientencharakteristika der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

TPC Survey Population der Studie KEYNOTE 189

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c]=162	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c]=88
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	61,8 (9,6)	61,6 (8,8)
Median [Min; Max]	63,5 [35,0; 81,0]	62,0 [34,0; 81,0]
Geschlecht, n (%)		
Männlich	103 (63,6)	49 (55,7)
Weiblich	59 (36,4)	39 (44,3)
Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten)		
Mittelwert (SD)	6,3 (12,4)	6,8 (13,2)
Median [Min; Max]	1,7 [0,2; 64,9]	1,5 [0,5; 62,8]
Region, n (%)		
EU	105 (64,8)	61 (69,3)
Nicht-EU	57 (35,2)	27 (30,7)
Region, n (%)		
US	27 (16,7)	10 (11,4)
Nicht-US	135 (83,3)	78 (88,6)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	150 (92,6)	81 (92,0)
Nicht-Weiß	11 (6,8)	7 (8,0)
Unbekannt	1 (0,6)	0 (0,0)
Raucherstatus, n (%)		
Nie-Raucher	21 (13,0)	14 (15,9)
Ehemalig	108 (66,7)	54 (61,4)
Aktiv	33 (20,4)	20 (22,7)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	78 (48,1)	42 (47,7)
1	84 (51,9)	46 (52,3)
2	0 (0,0)	0 (0,0)
Krankheitsstadium, n (%)		
IIIA	0 (0,0)	0 (0,0)
IIIB	3 (1,9)	1 (1,1)
IV	159 (98,1)	87 (98,9)
Ausmaß der Metastasierung, n (%)		
MX	0 (0,0)	0 (0,0)
M0	2 (1,2)	1 (1,1)
M1	2 (1,2)	0 (0,0)
M1A	57 (35,2)	28 (31,8)
M1B	101 (62,3)	59 (67,0)
Tumorgröße zu Studienbeginn		
Patienten mit Daten	159	85
Mittelwert (SD)	97,6 (72,6)	105,3 (55,9)
Median [Min; Max]	75,5 [13,0; 419,7]	90,7 [21,1; 256,1]

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c]=162	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c]=88
Hirnmetastasen, n (%)		
Ja	20 (12,3)	12 (13,6)
Nein	142 (87,7)	76 (86,4)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	154 (95,1)	86 (97,7)
NSCLC NOS	5 (3,1)	1 (1,1)
Andere	3 (1,9)	1 (1,1)
Vorherige systemische adjuvante/neo-adjuvante Therapie		
Ja	6 (3,7)	8 (9,1)
Nein	156 (96,3)	80 (90,9)
Platin-Chemotherapie, n (%)		
Cisplatin	75 (46,3)	41 (46,6)
Carboplatin	87 (53,7)	47 (53,4)

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NOS: nicht weiter zu spezifizieren; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPS: Tumor Proportion Score

Die Randomisierung in der Studie KEYNOTE 189 erfolgte stratifiziert nach dem PD-L1-Status (positiv vs. negativ), der Art der Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und dem Raucherstatus (nie vs. ehemals/aktiv) im Verhältnis 2:1 in die zwei Studienarme.

Insgesamt wurden 250 Patienten in die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) eingeschlossen, die nach Befragung der Prüfärzte für den Einschluss in die TPC Survey Population der Studie KEYNOTE 189 geeignet waren. Hiervon wurden 162 Patienten in die Gruppe, die eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten, und 88 Patienten in den platinbasierten Chemotherapie-Arm randomisiert. Von den 162 Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten 161 Patienten tatsächlich die Studienmedikation und wurden daher in die ASaT-Population eingeschlossen. Unter platinbasierter Chemotherapie wurden 87 Patienten in die ASaT-Population eingeschlossen.

In der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie waren 36,4 % der Patienten weiblich, in der Gruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren es 44,3 %. Dagegen lag der Männeranteil bei 63,6 % bei den Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und bei 55,7 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm. Das mittlere Alter der Patienten betrug 61,8 Jahre in der Gruppe, die eine Therapie aus Pembrolizumab, Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten, und 61,6 Jahre im platinbasierten Chemotherapie-Arm.

Die eingeschlossenen Patienten kamen zum überwiegenden Teil aus Europa (Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie: 64,8 % Europa; platinbasierte

Chemotherapie: 69,3 % Europa) und zu einem geringeren Teil aus den USA (Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie: 16,7 % USA; platinbasierte Chemotherapie: 11,4 % USA).

Der Raucherstatus war in den beiden Gruppen wie folgt verteilt: In der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie waren 13 % Nichtraucher, 66,7 % ehemalige Raucher und 20,4 % aktive Raucher. In der Vergleichsgruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren 15,9 % Nichtraucher, 61,4 % ehemalige Raucher und 22,7 % aktive Raucher.

Hinsichtlich des ECOG-Leistungsstatus sind die Gruppen ebenfalls ausgeglichen mit 48,1 % vs. 47,7 % mit ECOG-Leistungsstatus 0 und 51,9 % vs. 52,3 % der Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 1 (Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed vs. Platin-Chemotherapie und platinbasierte Chemotherapie).

Gemäß AJCC (7. Auflage) befanden sich in der Gruppe der Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie behandelt wurden, 1,9 % der Patienten (n = 3) im Stadium IIIB und 98,1 % der Patienten im Stadium IV. Im platinbasierten Chemotherapie-Arm waren 1,1 % der Patienten im Stadium IIIB und 98,9 % im Stadium IV.

Bei Baseline betrug die durchschnittliche Tumorgröße 97,6 mm in der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und 105,3 mm in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe. Hirnmetastasen ließen sich bei 12,3 % der Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie feststellen, im Vergleich zu 13,6 % der Patienten unter platinbasierter Chemotherapie. Histologisch wies der Großteil der Patienten ein Adenokarzinom auf (95,1 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und 97,7 % unter platinbasierter Chemotherapie). Eine vorhergehende adjuvante/neoadjuvante Therapie hatten 3,7 % der Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bzw. 9,1 % der Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm erhalten.

Gemäß Stratifizierung war der Anteil an Patienten mit einer positiven PD-L1-Expression in beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen. Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie wiesen zu 49,4 % keine oder eine negative PD-L1-Expression auf (TPS < 1 %). Entsprechend waren 50,6 % der Patienten PD-L1 positiv (TPS ≥ 1 %). Im platinbasierten Chemotherapie-Arm lag der Anteil an Patienten mit PD-L1 TPS < 1 % bei 52,3 % und bei 47,7 % für PD-L1 TPS ≥ 1 %.

Vor Randomisierung wurden 46,3 % der Patienten, die eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten, einer Therapie mit Cisplatin zugewiesen. Entsprechend entschied sich der Prüfarzt für 53,7 % der Patienten vor Randomisierung für eine Therapie mit Carboplatin. In der Vergleichsgruppe, dem platinbasierten Chemotherapie-Arm, wurde vor Randomisierung für 46,6 % der Patienten auf eine Therapie mit Cisplatin und für 53,4 % der Patienten auf eine Therapie mit Carboplatin entschieden.

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-29). Eine systematische Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher für die bewertungsrelevante TPC Survey Population mit einem TPS <50 % der Studie KEYNOTE 189 ausgeschlossen werden.

TPC Survey Population der Studie KEYNOTE 021G

Tabelle 4-30: Charakterisierung der ITT-Population für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G mit dem zbAM

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 021G[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]=20	Chemotherapie[b] N[c]=20
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	62,6 (9,9)	61,7 (12,4)
Median [Min; Max]	61,0 [44,0; 75,0]	67,0 [37,0; 80,0]
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	9 (45,0)	14 (70,0)
Männlich	11 (55,0)	6 (30,0)
Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten)		
Mittelwert (SD)	10,3 (18,3)	13,6 (32,6)
Median [Min; Max]	2,1 [0,9; 64,6]	2,0 [0,9; 144,6]
Region, n (%)		
US	18 (90,0)	19 (95,0)
Nicht-US[d]	2 (10,0)	1 (5,0)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	15 (75,0)	18 (90,0)
Nicht-Weiß	5 (25,0)	2 (10,0)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)
Raucherstatus		
Aktiv	4 (20,0)	4 (20,0)
Ehemalig	11 (55,0)	14 (70,0)
Nie	5 (25,0)	2 (10,0)
ECOG-Leistungsstatus[e]		
0	8 (40,0)	12 (60,0)
1	11 (55,0)	8 (40,0)
2	1 (5,0)	0 (0,0)
Krankheitsstadium[f], n (%)		
IIIA	0 (0,0)	0 (0,0)
IIIB	0 (0,0)	0 (0,0)
IV	20 (100,0)	20 (100,0)
Ausmaß der Metastasierung, [@]		
M0	0 (0,0)	1 (5,0)
M1	5 (25,0)	4 (20,0)
M1A	6 (30,0)	4 (20,0)
M1B	9 (45,0)	9 (45,0)
MX	0 (0,0)	2 (10,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 021G[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]=20	**Chemotherapie[b]** N[c]=20
Tumorgröße zu Studienbeginn		
Patienten mit Daten	19	19
Mittelwert (SD)	61,6 (45,5)	83,5 (52,0)
Median [Min; Max]	45,0 [13,0; 185,0]	62,0 [17,0; 179,0]
Hirnmetastasen[h], n (%)		
Ja	5 (25,0)	1 (5,0)
Nein	15 (75,0)	19 (95,0)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	19 (95,0)	15 (75,0)
NSCLC NOS	1 (5,0)	4 (20,0)
Andere	0 (0,0)	1 (5,0)
Vorherige systemische adjuvante/neo-adjuvante Therapie		
Ja	3 (15,0)	0 (0,0)
Nein	17 (85,0)	20 (100,0)
PD-L1 Status, n (%)		
TPS < 1 %	10 (50,0)	14 (70,0)
TPS ≥ 1 % bis ≤ 49 %	10 (50,0)	6 (30,0)

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017

b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

d: Patienten aus taiwanesischen Studienzentren

e: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig;(2) - Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig

f: Tumorstadium III: Tumore, die sich zu den regionalen Lymphknoten ausgebreitet haben; Tumorstadium IV: das Lungenkarzinom hat sich über die regionalen Lymphknoten hinweg zu entfernter liegenden Seiten des Körpers ausgebreitet

g: Ausmaß der Metastasierung: M0: keine Anzeichen für Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen vorhanden; M1A: Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen, Pleura mit knoten Befall, Maligner Pleuraerguss, Maligner Perikarderguss; M1B: Fernmetastasen; MX: Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

h: Patienten mit aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) und/oder karzinomatöser Meningitis waren ausgeschlossen, mit folgenden Ausnahmen: (1) kein Nachweis einer Progression; (2) kein Nachweis neuer oder größer werdender Hirnmetastasen; (3) keine Einnahme von Steroiden mindestens drei Tage vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention to Treat; N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NOS: nicht weiter zu spezifizieren; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Die Randomisierung in der Studie KEYNOTE 021G erfolgte stratifiziert nach dem PD-L1-Status (positiv vs. negativ) im Verhältnis 1:1 in die zwei Studienarme.

Nach Befragung der Prüfärzte hinsichtlich der Eignung des Einschlusses der Patienten in die TPC Survey Population der Studie KEYNOTE 021G wurden insgesamt 40 Patienten in die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) randomisiert, davon 20 Patienten in die Gruppe, die eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten, und 20 Patienten in den platinbasierten Chemotherapie-Arm. Von den 20 Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten 19 Patienten tatsächlich die Studienmedikation und wurden daher in die ASaT-Population eingeschlossen. Unter platinbasierter Chemotherapie wurden ebenfalls 19 Patienten in die ASaT-Population eingeschlossen.

In der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie waren 45,0 % der Patienten weiblich, in der Gruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren es 70,0 %. Dagegen lag der Männeranteil bei 55,0 % bei den Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und bei 30,0 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 62,6 Jahre in der Gruppe, die eine Kombinationschemotherapie aus Pembrolizumab und Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten, und 61,7 Jahre im platinbasierten Chemotherapie-Arm.

Die eingeschlossenen Patienten kamen zum überwiegenden Teil aus den USA (Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie: 90,0 % USA; platinbasierte Chemotherapie: 95,0 % USA).

Der Raucherstatus war in den beiden Gruppen wie folgt verteilt: In der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie waren 20,0 % Nichtraucher, 55,0 % ehemalige Raucher und 25,0 % aktive Raucher. In der Vergleichsgruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren 20,0 % Nichtraucher, 70,0 % ehemalige Raucher und 10,0 % aktive Raucher.

Hinsichtlich des ECOG-Leistungsstatus befanden sich 40,0 % der Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im-ECOG-Leistungsstatus 0 und 55,0 % der Patienten im ECOG-Leistungsstatus 1; unter platinbasierter Chemotherapie befanden sich 60 % der Patienten im ECOG-Leistungsstatus 0 und 40 % der Patienten im ECOG-Leistungsstatus 1. Für einen Patienten, der die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhalten hatte, wurde außerdem der ECOG-Leistungsstatus 2 dokumentiert.

Gemäß AJCC (7. Auflage) befanden sich alle Patienten (100 %) im Stadium IV. Bei Baseline betrug die durchschnittliche Tumorgröße 61,6 mm in der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und 83,5 mm in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe. Hirnmetastasen ließen sich bei 25,0 % der Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie feststellen im Vergleich zu 5,0 % der Patienten unter platinbasierter Chemotherapie. Histologisch wies der Großteil der Patienten ein Adenokarzinom auf (95,0 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bzw. 75,0 % unter platinbasierter Chemotherapie). Eine vorhergehende adjuvante/neoadjuvante Therapie hatten 15,0 % der Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhalten, aber kein Patient im platinbasierten Chemotherapie-Arm. Da eine Aufnahme der Patienten in die TPC Survey Population vor dem Zeitpunkt der Randomisierung erfolgte, kann eine systematische Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen grundsätzlich jedoch ausgeschlossen werden.

Die PD-L1-Expression (positiv vs. negativ) war ein Stratifizierungsfaktor in der Studie KEYNOTE 021G. Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie wiesen zu 50,0 % keine oder eine negative PD-L1-Expression auf (TPS < 1 %) und 50,0 % der Patienten waren bis zu einem TPS ≤49 % PD-L1 positiv.

Bei den beschriebenen Patientencharakteristika zeigen sich zum Teil Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, bei denen jedoch davon ausgegangen werden kann, dass sie zufällig durch die Bildung der TPC Survey Population und die damit verbundene kleine Gruppengröße entstanden sind.

Insgesamt sind das Studiendesign und die Charakteristika der untersuchten Patienten in den bewertungsrelevanten Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G ausreichend vergleichbar, um die Ergebnisse meta-analytisch auszuwerten und auf deren Basis eine Aussage zur Zusatznutzenbewertung zu treffen.

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.

Zusammengefasste Patientencharakteristika der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G mit dem zbAM (ITT-Population)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[c] N[d]=182	Platinbasierte Chemotherapie[c] N[d]=108
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	61,9 (9,6)	61,6 (9,5)
Median [Min; Max]	63,0 [35,0; 81,0]	62,5 [34,0; 81,0]
Geschlecht, n (%)		
Männlich	114 (62,6)	55 (50,9)
Weiblich	68 (37,4)	53 (49,1)
Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten)		
Mittelwert (SD)	6,7 (13,2)	8,1 (18,4)
Median [Min; Max]	1,7 [0,2; 64,9]	1,6 [0,5; 144,6]
Region, n (%)		
EU	105 (57,7)	61 (56,5)
Nicht-EU	77 (42,3)	47 (43,5)
Region, n (%)		
US	45 (24,7)	29 (26,9)
Nicht-US	137 (75,3)	79 (73,1)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	165 (90,7)	99 (91,7)
Nicht-Weiß	16 (8,8)	9 (8,3)
Unbekannt	1 (0,5)	0 (0,0)
Raucherstatus, n (%)		
Nie-Raucher	26 (14,3)	16 (14,8)
Ehemalig	119 (65,4)	68 (63,0)
Aktiv	37 (20,3)	24 (22,2)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	86 (47,3)	54 (50,0)
1	95 (52,2)	54 (50,0)
2	1 (0,5)	0 (0,0)
Krankheitsstadium, n (%)		
IIIA	0 (0,0)	0 (0,0)
IIIB	3 (1,6)	1 (0,9)
IV	179 (98,4)	107 (99,1)
Ausmaß der Metastasierung, n (%)		
MX	0 (0,0)	2 (1,9)
M0	2 (1,1)	2 (1,9)
M1	7 (3,8)	4 (3,7)
M1A	63 (34,6)	32 (29,6)
M1B	110 (60,4)	68 (63,0)
Tumorgröße zu Studienbeginn		
Patienten mit Daten	178	104
Mittelwert (SD)	93,7 (71,0)	101,3 (55,6)
Median [Min; Max]	73,9 [13,0; 419,7]	87,1 [17,0; 256,1]

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[c] N[d]=182	Platinbasierte Chemotherapie[c] N[d]=108
Hirnmetastasen, n (%)		
Ja	25 (13,7)	13 (12,0)
Nein	157 (86,3)	95 (88,0)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	173 (95,1)	101 (93,5)
NSCLC NOS	6 (3,3)	5 (4,6)
Andere	3 (1,6)	2 (1,9)
Vorherige systemische adjuvante/neo-adjuvante Therapie		
Ja	9 (4,9)	8 (7,4)
Nein	173 (95,1)	100 (92,6)
Platin-Chemotherapie, n (%)		
Cisplatin	75 (41,2)	41 (38,0)
Carboplatin	106 (58,2)	66 (61,1)
Unbekannt	1 (0,5)	1 (0,9)
PD-L1 Status, n (%)		
< 1 %	90 (49,5)	60 (55,6)
≥ 1 %	92 (50,5)	48 (44,4)
nicht auswertbar	0 (0,0)	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Datenschnitt: 08. November 2017
c: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
d: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention to Treat; N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NOS: nicht weiter zu spezifizieren; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Insgesamt wurden 290 Patienten in die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) und nach Befragung der Prüfärzte als geeignet erachtete Patienten für den Einschluss in die TPC Survey Population der Meta-Analyse aus den beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G randomisiert, davon 182 Patienten in die Gruppe, die eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten, und 108 Patienten in den platinbasierten Chemotherapie-Arm.

In der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie waren 37,4 % der Patienten weiblich, in der Gruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren es 49,1 %. Dagegen lag der Männeranteil bei 62,6 % bei den Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und bei 50,9 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm. Das mittlere Alter der Patienten betrug 61,9 Jahre in der Gruppe, die Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten, und 61,6 Jahre im platinbasierten Chemotherapie-Arm.

Die eingeschlossenen Patienten kamen zum überwiegenden Teil aus Europa (Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie: 57,7 % Europa; platinbasierte Chemotherapie: 56,5 % Europa) und zu einem geringeren Teil aus den USA (Pembrolizumab

in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie: 24,7 % USA; platinbasierte Chemotherapie: 26,9 % USA).

Der Raucherstatus war in den beiden Gruppen wie folgt verteilt: In der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie waren 14,3 % Nichtraucher, 65,4 % ehemalige Raucher und 20,3 % aktive Raucher. In der Vergleichsgruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren 14,8 % Nichtraucher, 63,0 % ehemalige Raucher und 22,2 % aktive Raucher.

Hinsichtlich des ECOG-Leistungsstatus waren die Gruppen ebenfalls ausgeglichen mit 47,3 % und 50,0 % (Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierte Chemotherapie) mit ECOG-Leistungsstatus 0 und 52,2 % bzw. 50,0 % der Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 1. Zusätzlich wurde ein Patient mit ECOG-Leistungsstatus 2 in die Studie eingeschlossen und erhielt die Therapie aus Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie.

Gemäß AJCC (7. Auflage) befanden sich in der Gruppe, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie behandelt wurden, 1,6 % der Patienten (n = 3) im Stadium IIIB und 98,4 % der Patienten im Stadium IV. Im platinbasierten Chemotherapie-Arm waren 0,9 % im Stadium IIIB und 99,1 % im Stadium IV.

Bei Baseline betrug die durchschnittliche Tumorgröße 93,7 mm in der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und 101,3 mm in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe. Hirnmetastasen ließen sich bei 13,7 % der Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie feststellen im Vergleich zu 12,0 % der Patienten unter platinbasierter Chemotherapie. Hinsichtlich der Histologie wies der Großteil der Patienten ein Adenokarzinom auf (95,1 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und 93,5 % unter platinbasierter Chemotherapie). Eine vorhergehende adjuvante/neoadjuvante Therapie hatten 4,9 % der Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und 7,4 % der Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm erhalten.

Gemäß Stratifizierung war der Anteil an Patienten mit einer positiven PD-L1-Expression in beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen. Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie wiesen zu 49,5 % keine oder eine negative PD-L1-Expression auf (TPS < 1 %) und 50,5 % der Patienten waren PD-L1 positiv (TPS ≥ 1 %). Im platinbasierten Chemotherapie-Arm lag der Anteil an Patienten mit PD-L1 TPS < 1 % bei 55,6 % und bei 44,4 % für PD-L1 TPS ≥ 1 %.

Vor Randomisierung wurden 41,2 % der Patienten, die eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten, einer Therapie mit Cisplatin zugewiesen und für 58,2 % der Patienten entschied der Prüfarzt vor Randomisierung auf eine Therapie mit Carboplatin. In der Vergleichsgruppe, der platinbasierten Chemotherapie, wurde vor Randomisierung für 38,0 % der Patienten auf eine Therapie mit Cisplatin und für 61,1 %

der Patienten auf eine Therapie mit Carboplatin entschieden. Unbekannt war die Auswahl der Therapie vor Randomisierung bei jeweils einem Patienten pro Behandlungsarm.

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-31). Lediglich beim Geschlecht war unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie der Anteil an Männern wesentlich höher als der Anteil an Frauen, während das Verhältnis im Vergleichsarm ausgeglichen war. Eine systematische Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen wird grundsätzlich jedoch ausgeschlossen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Teilpopulationen aus den beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G lassen sich aufgrund der Charakteristika der untersuchten Patientenkollektive, der Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-32: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) – RCT mit dem zbAM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 189	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 021G	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

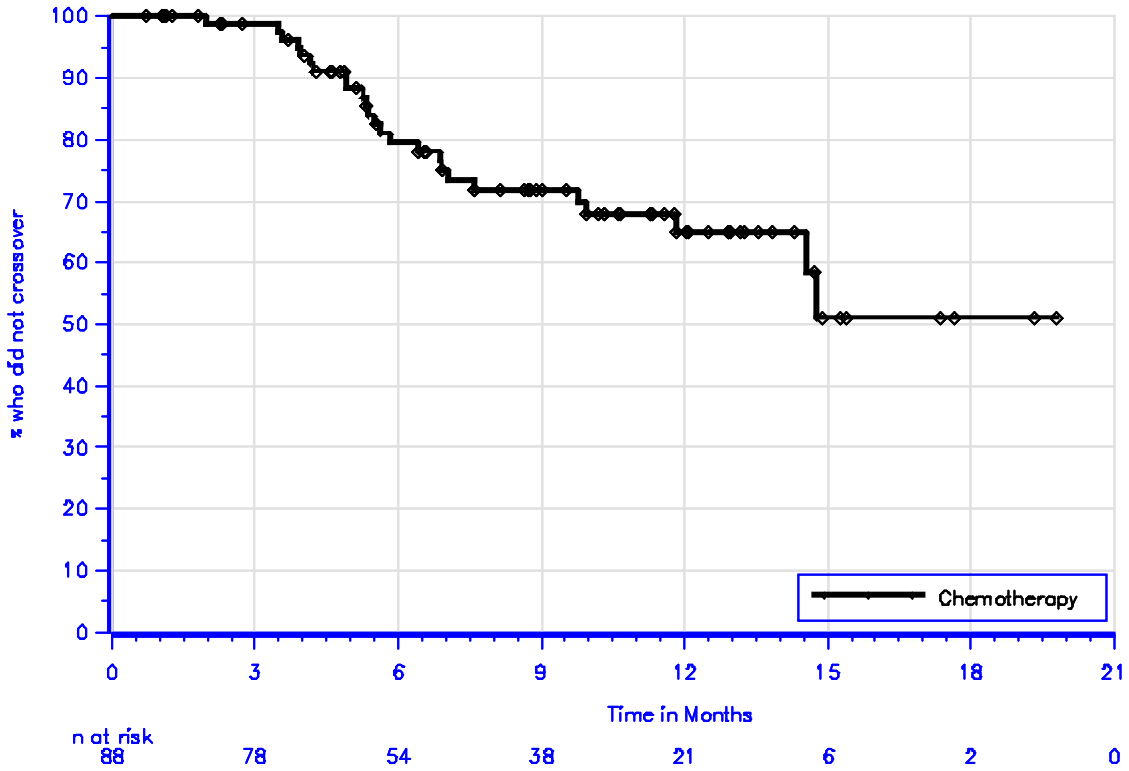
Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie KEYNOTE 189

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 189 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Insgesamt ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig einzustufen. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde mittels interaktivem Voice Response System (IVRS) bzw. integriertem Web Response System (IWRS) erzielt, die zentral gesteuert wurde. Patienten wurden zufällig in einem Verhältnis 2:1 einem Behandlungsarm zugeordnet. Der Prüfarzt dokumentierte bereits vor Randomisierung die Wahl der Platinkomponente, Cisplatin oder Carboplatin. In dieser randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Studie waren sowohl Patient als auch Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Bei bestätigter Krankheitsprogression und entsprechender Eignung gemäß der im Studienprotokoll a priori definierten Kriterien war ein Therapiewechsel nach Ermessen des Prüfarztes auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab möglich (siehe hierzu Erläuterungen zum Therapiewechsel in Abschnitt 4.3.1.2.1). Dabei wurde das Fortschreiten der Krebserkrankung gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung erhoben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen ebenfalls nicht vor und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, festgestellt.

Die nachfolgende Abbildung 4-5 beschreibt den Therapiewechsel aus dem platinbasierten Chemotherapie-Arm zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 189

im Zeitverlauf der Studie. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (08. November 2017) haben in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (TPC Survey Population) 25 Patienten (28,4 %) aus dem platinbasierten Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt. Entsprechend der angewendeten Analysemethodik auf Endpunktebene wird der Therapiewechsel der Patienten berücksichtigt und liefert dadurch eine Näherung an den wahren Therapieeffekt. Aus diesem Grund ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.



Database Cutoff Date: 08NOV2017

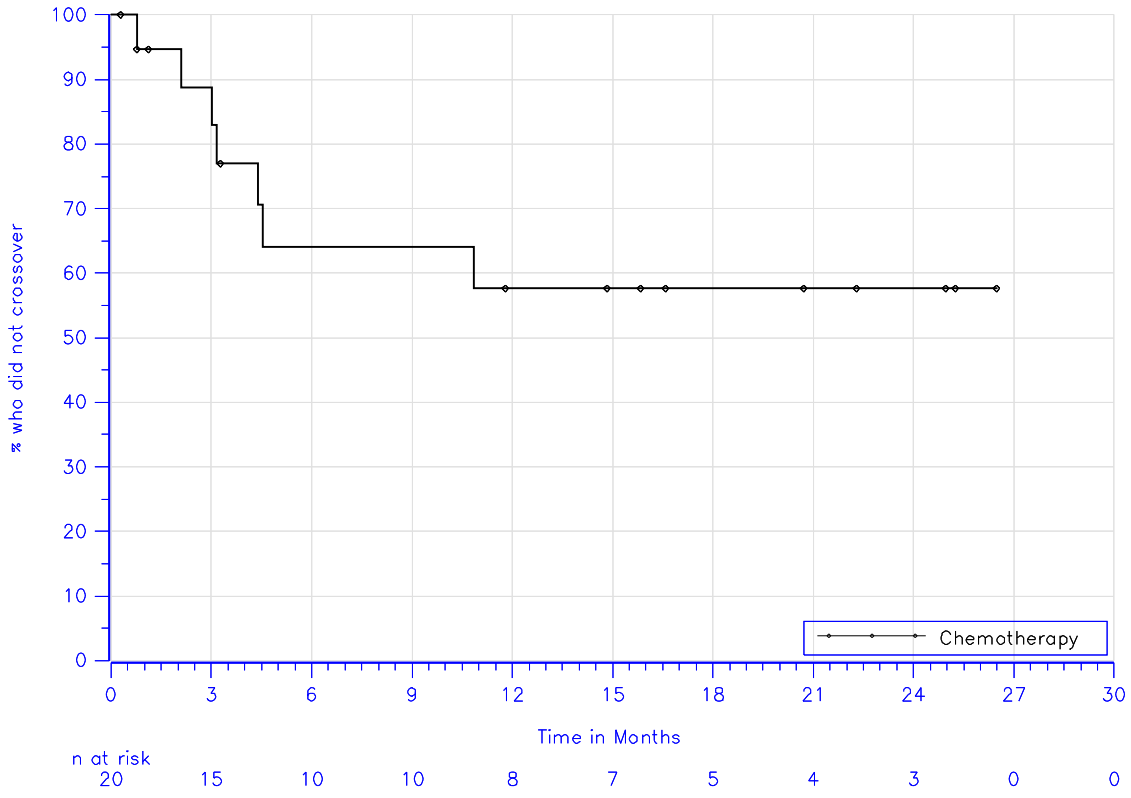
Abbildung 4-5: Zeit bis zum Therapiewechsel vom Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08. November 2017)

Studie KEYNOTE 021G

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 021G basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung und ist insgesamt als niedrig einzustufen. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde mittels IVRS bzw. IWRS erzielt, die zentral gesteuert wurde. Patienten wurden zufällig in einem Verhältnis 1:1 einem Behandlungsarm zugeordnet. In dieser offenen Studie waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Bei bestätigter

Krankheitsprogression und entsprechender Eignung gemäß der im Studienprotokoll a priori definierten Kriterien war ein Therapiewechsel nach Ermessen des Prüfarztes auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab möglich (siehe hierzu Erläuterungen zum Therapiewechsel in Abschnitt 4.3.1.2.1). Dabei wurde das Fortschreiten der Krebserkrankung gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung erhoben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert.

Die nachfolgende Abbildung 4-6 beschreibt den Therapiewechsel aus dem platinbasierten Chemotherapie-Arm zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 021G im Zeitverlauf der Studie. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse (31. Mai 2017) haben in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (TPC Survey Population [inkl. Nicht-Exprimierer]) 7 Patienten (35,0 %) aus dem platinbasierten Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt. Entsprechend der angewendeten Analysemethodik auf Endpunktebene wird der Therapiewechsel der Patienten berücksichtigt und liefert dadurch eine Näherung an den wahren Therapieeffekt. Aus diesem Grund ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.



Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-6: Zeit bis zum Therapiewechsel vom Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse: 31. Mai 2017)

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 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM

Studie	Mortalität (Gesamt-überleben)	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Krankheits-symptomatik	Unerwünschte Ereignisse
KEYNOTE 189	ja	ja	ja	ja
KEYNOTE 021G	ja	nein	nein	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B.

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

4.3.1.3.1.1 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 4-34 Navigierbare Übersicht der auf Basis der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G ausgewerteten Endpunkte der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Endpunktkategorie Mortalität	**Gesamtüberleben**	**Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung**
KEYNOTE 189	Tabelle 4-37	Tabelle 4-39
KEYNOTE 021G	Tabelle 4-38	Tabelle 4-40
Meta-Analyse (KEYNOTE 189 / KEYNOTE 021G)	Tabelle 4-41	Tabelle 4-42

Tabelle 4-35: Operationalisierung der Endpunktkategorie Mortalität

Studie	**Operationalisierung**
KEYNOTE 189	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.11.2017 noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle drei Monate bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eingetreten ist. Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben basiert auf der Intention to Treat (ITT)-Population. Zusätzlich werden folgende Wirksamkeitsendpunkte im Rahmen der Mortalität ergänzend dargestellt:

Studie	Operationalisierung
	Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist definiert als der Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon was zuerst eintritt. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Analyse des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung basiert auf der ITT-Population.
KEYNOTE 021G	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.05.2017 noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle drei Monate bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eingetreten ist. Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben basiert auf der ITT-Population. Zusätzlich werden folgende Wirksamkeitsendpunkte im Rahmen der Mortalität ergänzend dargestellt: - Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist definiert als der Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon was zuerst eintritt. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Analyse des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung basiert auf der ITT-Population.
ITT: Intention to Treat; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 189	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja[b]	niedrig
KEYNOTE 021G	niedrig	nein	ja[a]	ja	ja[b]	niedrig

a: Das ITT Prinzip wurde beibehalten. Die TPC Survey Population begründet sich auf der Therapie-entscheidung vor Randomisierung.

b: Aus der Studienpopulation der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G wird die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für die hier dargestellten Ergebnisse betrachtet, welche sowohl alle Patienten umfasst, die vor Randomisierung für eine Cisplatin-Therapie ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Deutschen Arzneimittelrichtlinie Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als „Off-Label“ eingesetzt hat.

ITT: Intention to Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician’s Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Gesamtüberleben ist ein co-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie KEYNOTE 189 und ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie KEYNOTE 021G. Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.

KEYNOTE 189

Die Studie KEYNOTE 189 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie und das Verzerrungspotential auf Studienebene ist als niedrig einzustufen. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 189 wird die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für die hier dargestellten Ergebnisse betrachtet, welche sowohl alle Patienten umfasst, die vor Randomisierung für eine Cisplatin-Therapie ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Deutschen Arzneimittelrichtlinie Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als „Off-Label“ eingesetzt hat. Die Entscheidung der Prüfärzte wurde vor Randomisierung abgefragt, so dass die Randomisierungssequenz für die Auswertungen erhalten bleibt. Zudem ist der Endpunkt Gesamtüberleben unabhängig von

subjektiven Einflussfaktoren und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird somit als niedrig eingestuft.

KEYNOTE 021G

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 021G um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 021G wird die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für die hier dargestellten Ergebnisse betrachtet, welche sowohl alle Patienten umfasst, die vor Randomisierung für eine Cisplatin-Therapie ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Deutschen Arzneimittelrichtlinie Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als „Off-Label“ eingesetzt hat. Die Entscheidung der Prüfärzte wurde vor Randomisierung abgefragt, so dass die Randomisierungssequenz für die Auswertungen erhalten bleibt. Zudem ist der Endpunkt Gesamtüberleben unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird somit als niedrig eingestuft.

In beiden Studien (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G) war im Falle einer bestätigten Krankheitsprogression und entsprechender Eignung gemäß der im Studienprotokoll a priori definierten Kriterien ein Therapiewechsel nach Ermessen des Prüfarztes auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab möglich. Der Anteil an Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Studie KEYNOTE 189 (08. November 2017) in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) vom platinbasierten Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechselten, lag bei 28,4 % (n = 25) und bei der Studie KEYNOTE 021G (finale Analyse: 31. Mai 2017) lag der Anteil bei 35,0 % (n = 7) und beeinflusst somit die Effektschätzer des Endpunkts Gesamtüberleben. Die Möglichkeit des Therapiewechsels führt zu einer Unterschätzung des Therapieeffekts von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie. Der Einfluss des Therapiewechsels wird durch Sensitivitätsanalysen untersucht. Somit wird aufgrund der Verwendung geeigneter Methoden zur Adjustierung des Effektschätzers das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet und die Ergebnissicherheit bzgl. des Zusatznutzens unterliegt keiner Einschränkung.

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

Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Gesamtüberleben - ITT-Analyse[g]	162	54 (33,3)	Nicht erreicht [14,4; -]	88	46 (52,3)	12,1 [8,6; -]	0,58 [0,39; 0,86]	0,008
Gesamtüberleben - Adjustierung für Therapiewechsel: 2-stufiges Verfahren[h]	162	54 (33,3)	Nicht erreicht [14,4; -]	88	46 (52,3)	12,0 [7,6; -]	0,55 [0,36; 0,85]	0,008
Gesamtüberleben - RPSFT[i] Adjustierung nach Therapiewechsel[i]	162	54 (33,3)	Nicht erreicht [14,4; -]	88	46 (52,3)	12,0 [7,7; -]	0,55 [0,36; 0,85]	0,008

a: Datenschnitt: 08. November 2017

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

g: Patienten werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert

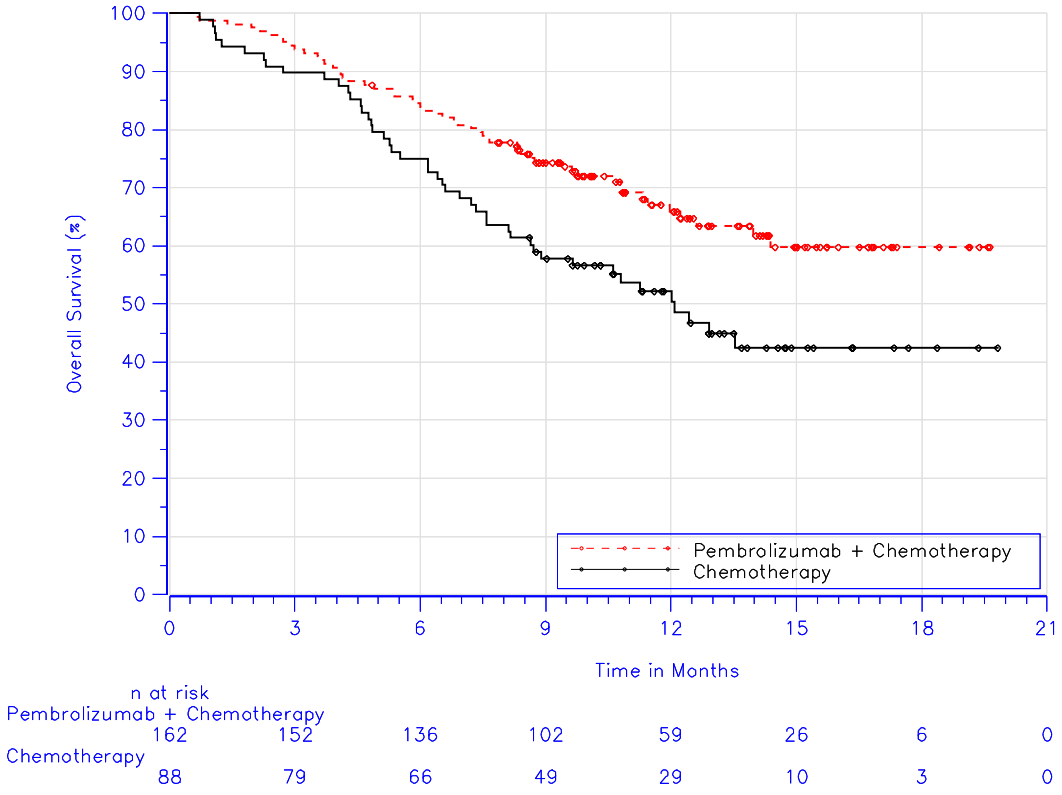
h: Two-stage Modell zur Adjustierung des Effekts der Therapiewechsler aus der Kontrollgruppe auf Pembrolizumab-Monotherapie. Keine Re-Zensierung wurde durchgeführt. Das Konfidenzintervall des Hazard Ratios wird aus dem Aufblähen des Standardfehlers des Log-Hazard-Ratios berechnet, um den ITT p-Wert aus dem Cox-Modell zu erhalten. Der p-Wert der ITT Analyse wird beibehalten

i: Rank preserving structural failure time (RPSFT) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von der Kontrollgruppe zu Pembrolizumab-Monotherapie. Das Konfidenzintervall des Hazard Ratios wird aus dem Aufblähen des Standardfehlers des Log-Hazard-Ratios berechnet, um den ITT p-Wert aus dem Cox-Modell zu erhalten. Der p-Wert der ITT Analyse wird beibehalten

ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RPSFT: Rank-Preserving Structural Failure Time; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Die Analyse des Gesamtüberlebens aus der Studie KEYNOTE 189 zeigt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein HR von 0,58 zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin oder Pemetrexed und Cisplatin) gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin oder Pemetrexed und Cisplatin) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant bei $\alpha = 5$ % (HR: 0,58; 95 %-KI: [0,39; 0,86]; p = 0,008) (Tabelle 4-37, Abbildung 4-7). Dies entspricht einer Verringerung des Risikos zu Versterben für die Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed

und Platin-Chemotherapie um 42 %. Die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts für Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie noch nicht erreicht und liegt im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 12,1 Monaten. Die Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens betrug durchschnittlich 10,4 Monate (SD: 4,3; Median: 10,1 Monate) unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und 9,6 Monate (SD: 4,7; Median: 9,8 Monate) unter platinbasierter Chemotherapie. Alle durchgeführten Sensititivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigen die Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie. Insgesamt haben in der TPC Survey Population im Laufe der Studie 25 Patienten (28,4 %) aus dem Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab oder eine andere PD-L1 gerichtete Therapie gewechselt.



Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-7: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 08. November 2017)

Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G mit dem zbAM

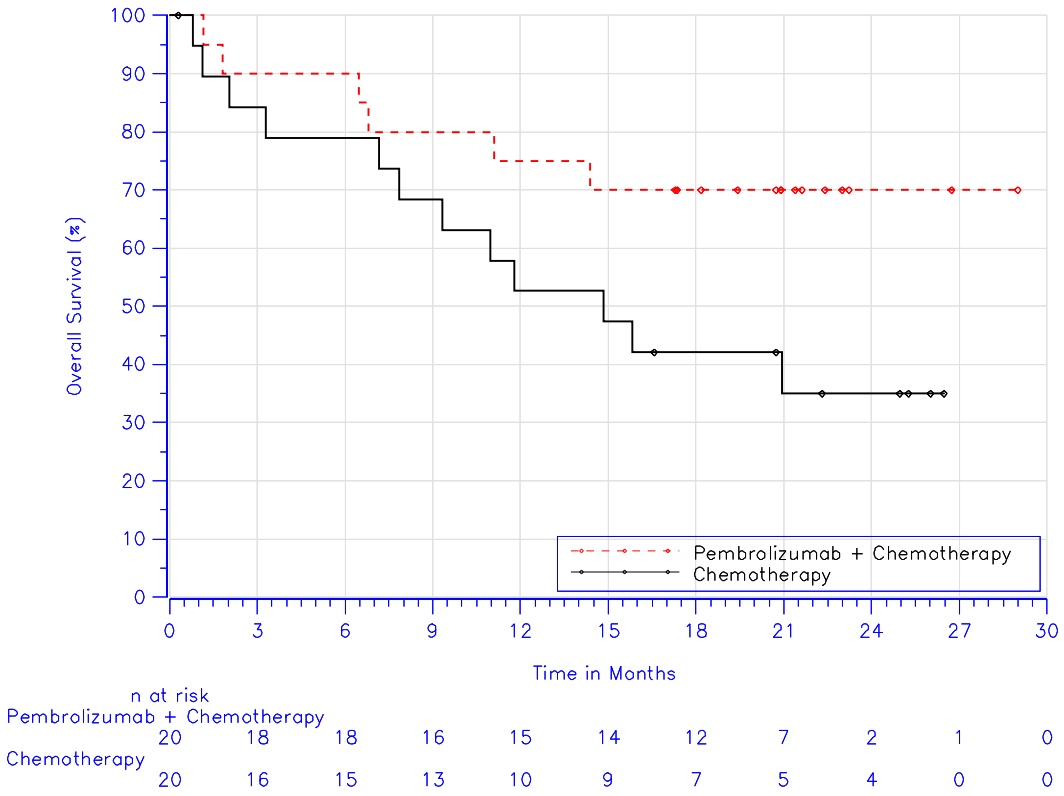
Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Gesamtüberleben - ITT-Analyse[g]	20	6 (30,0)	Nicht erreicht [11,1; -]	20	12 (60,0)	14,9 [7,2; -]	0,41 [0,15; 1,09]	0,073
Gesamtüberleben - RPSFT[h] Adjustierung nach Therapiewechsel[h]	20	6 (30,0)	Nicht erreicht [-; -]	20	12 (60,0)	11,8 [4,1; -]	0,35 [0,11; 1,10]	0,073
Gesamtüberleben - Per Protokoll Analyse[i]	20	6 (30,0)	Nicht erreicht [11,1; -]	20	6 (30,0)	Nicht erreicht [11,8; -]	0,66 [0,21; 2,05]	0,471

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
g: Patienten werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert
h: Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von Chemotherapie zu Pembrolizumab + Chemotherapie
i: Patienten werden zum Zeitpunkt des Therapiewechsels von Chemotherapie zu Pembrolizumab + Chemotherapie zensiert

ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RPSFT: Rank-Preserving Structural Failure Time; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Die finale Analyse des Gesamtüberlebens der Studie KEYNOTE 021G zeigt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit einem HR von 0,41 einen sehr deutlichen numerischen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Statistische Signifikanz wurde nicht erreicht (HR: 0,41; 95 %-KI: [0,15; 1,09]; p = 0,073) (Tabelle 4-38 und Abbildung 4-8). Dieses Ergebnis entspricht einer Verringerung des Risikos zu Versterben für die Patienten unter einer Kombination von Pembrolizumab mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie um 59 %. Die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt der finalen Analyse für Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie noch nicht erreicht und liegt im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 14,9 Monaten. Die Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens betrug durchschnittlich 17,2 Monate (SD: 7,9; Median: 20,1 Monate) unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und 13,4 Monate (SD: 9,2; Median: 13,3 Monate) unter platinbasierter Chemotherapie. Die durchgeführten Sensititivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigen die Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination

mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie. Insgesamt haben im Laufe der Studie in der TPS Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 7 Patienten (35,0 %) aus dem platinbasierten Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt.



Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-8: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 021G für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 31. Mai 2017)

Weitere Wirksamkeitsendpunkte

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

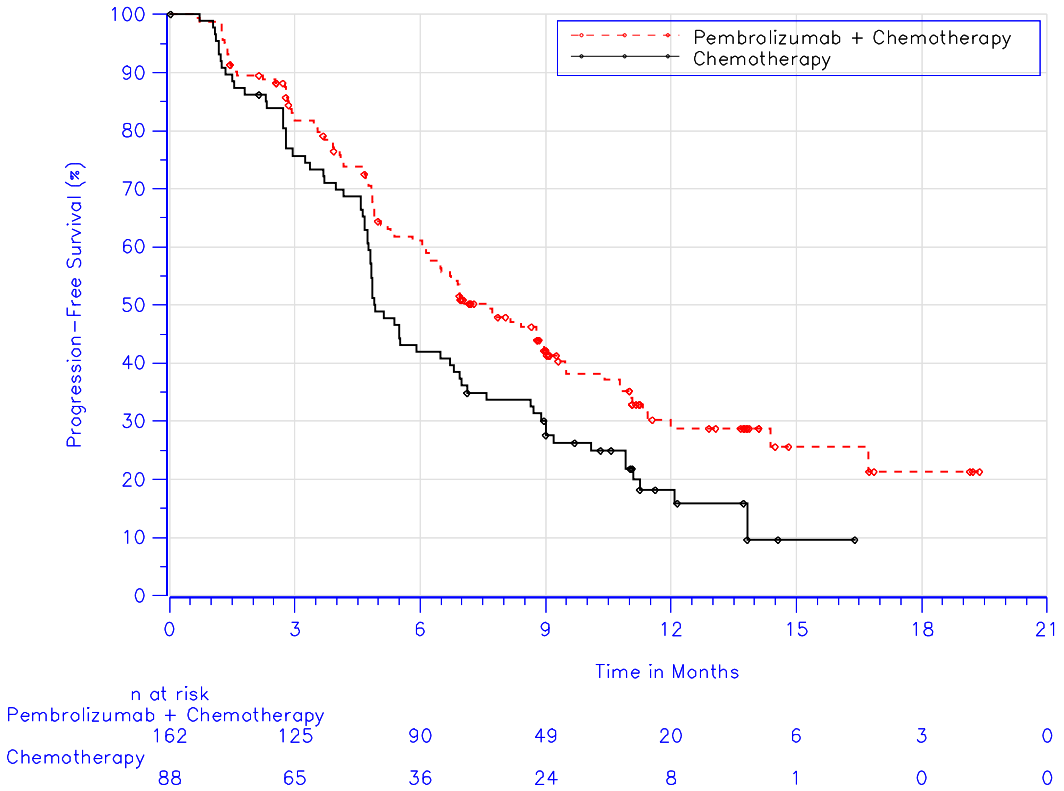
Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (BICR Primäranalyse)	162	100 (61,7)	7,6 [6,2; 9,0]	88	71 (80,7)	4,9 [4,7; 6,7]	0,67 [0,49; 0,91]	0,011

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

BICR: Blinded Independent Central Review; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Die Analyse des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 189 zeigt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit einem HR von 0,67 (95 %-KI: [0,49; 0,91]; p = 0,011) die statistisch signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie alleine. Das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu Versterben kann durch die Kombination aus Pembrolizumab und Pemetrexed und Platin-Chemotherapie um 33 % reduziert werden. Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 7,6 Monate unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber 4,9 Monate im Chemotherapie-Arm (Tabelle 4-39 und Abbildung 4-9).

Die Analyse des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zugunsten einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.



Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-9: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 08. November 2017)

Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

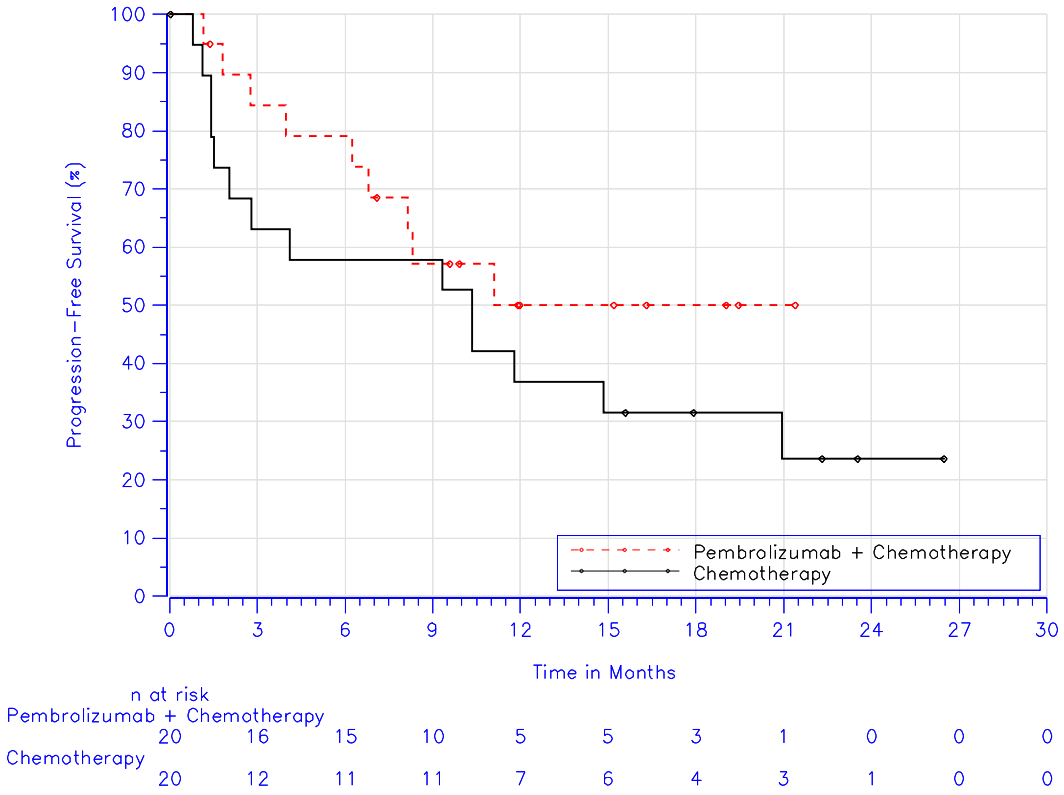
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung für die Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 021G[a]	**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
	n[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nach RECIST 1.1 (BICR)	20	9 (45,0)	Nicht erreicht [6,2; -]	20	14 (70,0)	10,3 [1,5; 20,9]	0,62 [0,27; 1,44]	0,266

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

BICR: Blinded Independent Central Review; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Die Analyse des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 021G zeigt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zum Zeitpunkt der finalen Analyse (31. Mai 2017) mit einem HR von 0,62 (95 %-KI: [0,27; 1,44]; p = 0,266) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie. Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurde unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zum Zeitpunkt der finalen Analyse noch nicht erreicht und beträgt 10,3 Monate im platinbasierten Chemotherapie-Arm (Tabelle 4-40 und Abbildung 4-10).



Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-10: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 021G für TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 31. Mai 2017)

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.

Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben – Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer))

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Meta-Analyse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c]			Platinbasierte Chemotherapie[c]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c] vs. platinbasierte Chemotherapie[c]	
	N[d]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[d]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]
Gesamtüberleben - ITT-Analyse[h]	182	60 (33,0)	Nicht erreicht [-; -]	108	58 (53,7)	12,1 [8,9; 20,9]	0,55 [0,38; 0,79]	0,001
Gesamtüberleben - RPSFT[i] Adjustierung nach Therapiewechsel[i]	182	60 (33,0)	Nicht erreicht [-; -]	108	58 (53,7)	12,0 [8,1; 15,8]	0,52 [0,35; 0,77]	0,001

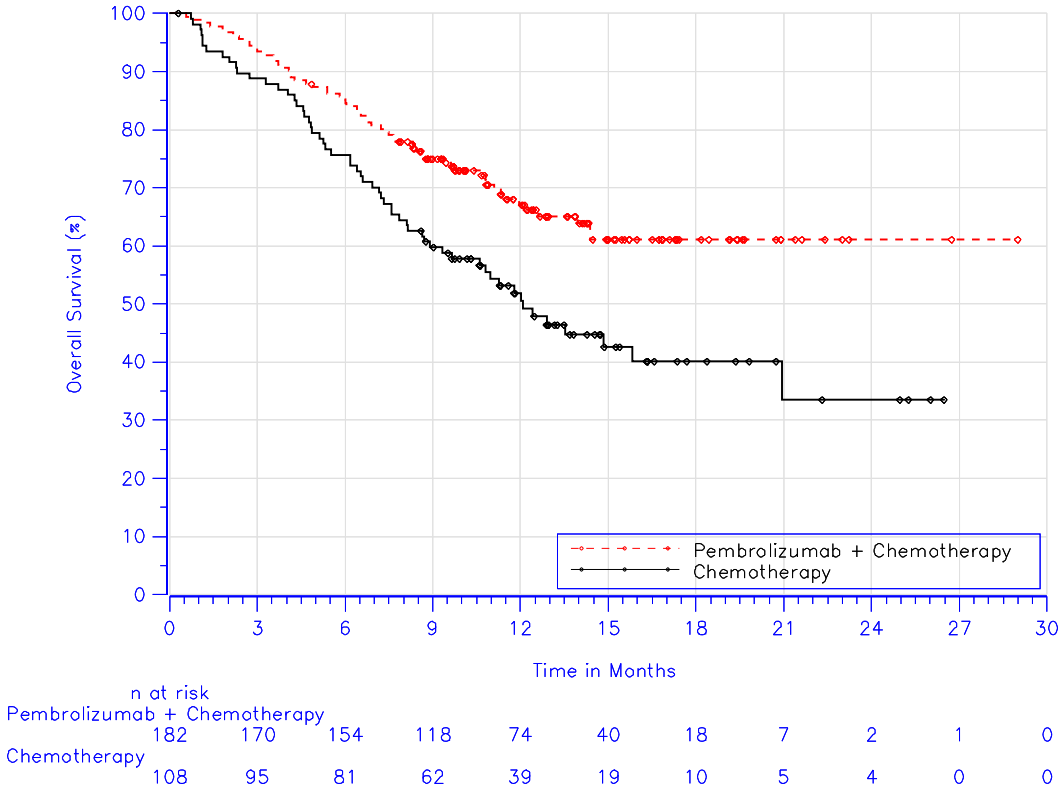
a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Datenschnitt: 08. November 2017
c: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
d: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariaten und stratifiziert nach Studie
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
h: Patienten werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert
i: Rank preserving structural failure time (RPSFT) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von der Kontrollgruppe zu Pembrolizumab-Monotherapie in jeder Studie. Das Konfidenzintervall des Hazard Ratios wird aus dem Aufblähen des Standardfehlers des Log-Hazard-Ratios berechnet, um den ITT p-Wert aus dem Cox-Modell zu erhalten. Der p-Wert der ITT Analyse wird beibehalten

ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RPSFT: Rank-Preserving Structural Failure Time; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Die Analyse des Gesamtüberlebens aus der Meta-Analyse zeigt für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein HR von 0,55 zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant bei $\alpha = 5$ % (HR: 0,55; 95 %-KI: [0,38; 0,79]; p = 0,001) (Tabelle 4-41 und Abbildung 4-11). Dies entspricht einer Verringerung des Risikos zu Versterben für die Patienten unter Kombination mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie um 45 %. Die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts für Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie noch nicht erreicht und liegt im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 12,1 Monaten. Die Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens betrug durchschnittlich 11,2 Monate (SD: 5,2; Median: 10,7 Monate) unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und 10,3 Monate (SD: 5,9; Median: 10,3 Monate) unter platinbasierter Chemotherapie. Die durchgeführte Sensititivitätsanalyse (RPSFT) bestätigt die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigt die Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber

platinbasierter Chemotherapie. Insgesamt haben in der TPC Survey Population im Laufe der Studien 32 Patienten (29,6 %) aus dem Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab oder eine andere PD-L1 gerichtete Therapie gewechselt.

Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das Gesamtüberleben vor (p = 0,524) (Abbildung 4-12).



KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date: 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-11: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus der Meta-Analyse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

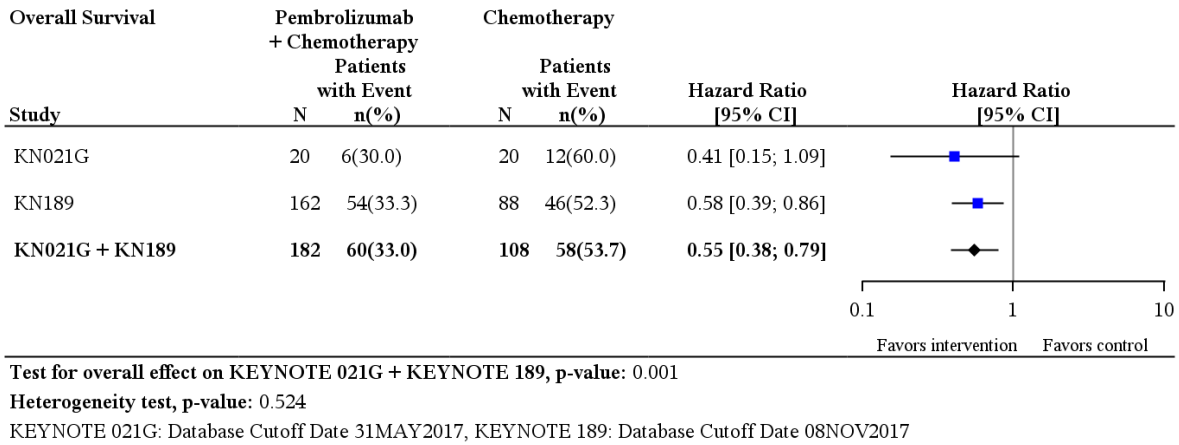


Abbildung 4-12: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Gesamtüberleben für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse

Weitere Wirksamkeitsendpunkte

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung – Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Meta-Analyse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G mit dem zbAM

	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c]			**Platinbasierte Chemotherapie[c]**			**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c] vs. platinbasierte Chemotherapie[c]**	
Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (BICR Primäranalyse)	182	109 (59,9)	8,1 [6,5; 9,3]	108	85 (78,7)	5,1 [4,8; 7,0]	0,66 [0,49; 0,88]	0,004

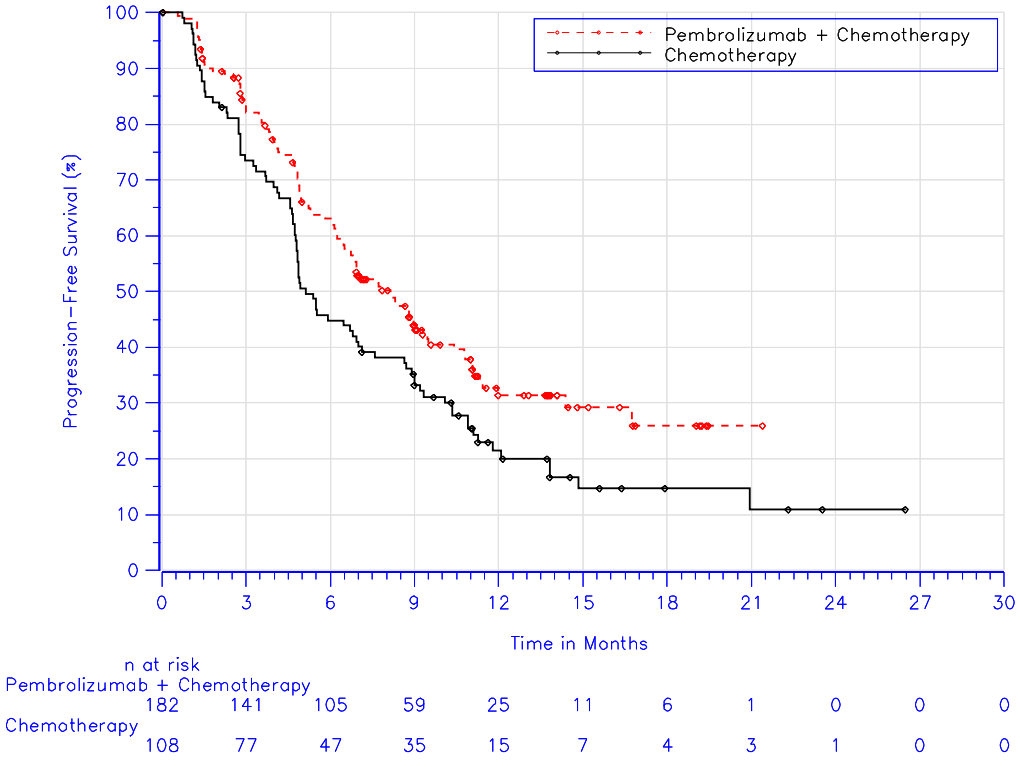
a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Datenschnitt: 08. November 2017
c: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
d: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariaten und stratifiziert nach Studie
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

BICR: Blinded Independent Central Review; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Die Analyse des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Meta-Analyse zeigt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit einer HR von 0,66 (95 %-KI: [0,49; 0,88]; p = 0,004) die statistisch signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie. Das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu Versterben kann durch die Kombination aus Pembrolizumab und Pemetrexed und Platin-Chemotherapie um 34 % reduziert werden. Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 8,1 Monate unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber 5,1 Monate im Chemotherapie-Arm (Tabelle 4-42 und Abbildung 4-13).

Die Analyse des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zugunsten einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung vor (p = 0,791) (Abbildung 4-14).



KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date: 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-13: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Meta-Analyse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

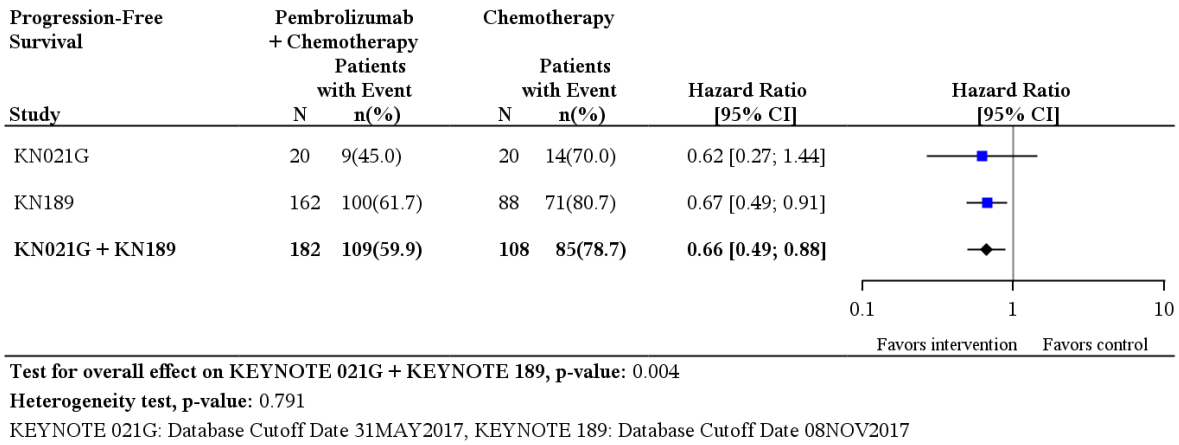


Abbildung 4-14: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung für die TPC Survey Population mit PDL1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

Tabelle 4-43 Navigierbare Übersicht der auf Basis der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G ausgewerteten Endpunkte zur Morbidität der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Endpunktkategorie Morbidität	EORTC-QLQ-C30	EORTC-QLQ-LC13	EQ-5D VAS	Zeit bis zur ersten Folgetherapie
KEYNOTE 189	Tabelle 4-46	Tabelle 4-46	Tabelle 4-46	Tabelle 4-66
KEYNOTE 021G	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	Tabelle 4-67
Meta-Analyse (KEYNOTE 189/021G)	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	Tabelle 4-68
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala				

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung der Endpunktkategorie Morbidität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 189[a]	Die Krankheitssymptomatik wird operationalisiert als die Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte. Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 9 Symptomskalen des elektronischen EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0, die 10 Symptomskalen des elektronischen EORTC QLQ-LC13 Fragebogens Version 1.0 und die Visual Analog Scale (VAS) des elektronischen EQ-5D herangezogen. Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert. Der EORTC QLQ-C30, der EORTC QLQ-LC13 Fragebogen und der EQ-5D VAS wurden jeweils zur Baseline und zu Woche 3, 6, 9, 12, 21, 30, 39 und 48 sowie bei Therapieabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten zu Beginn ihrer Studienvisite die Fragebögen in einer in ihre Landessprache übersetzten, validierten Version selbstständig aus. Somit wird eine eventuelle Beeinflussung des Patienten durch Untersuchungsergebnisse oder durch das Studienpersonal vermieden. Der **EORTC QLQ-C30** umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum Globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen. Dyspnoe (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö zählen zu den Einzelsymptomen. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (99) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden.

Studie	Operationalisierung
	Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (53). Der **EORTC QLQ-LC13** umfasst 13 Fragen zur Erhebung von Lungenkrebs-assoziierten Symptomen: Dyspnoe (3 Fragen), Schmerzen (Brust), Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere), Husten und Hämoptoe, behandlungsbedingte Symptome (Mundschmerzen, Dysphagie, periphere Neuropathie und Alopezie). Die Antwortkategorien sowie der Auswertungsansatz des EORTC QLQ-LC13 sind identisch zu jenen des EORTC QLQ-C30. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (99) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (53). Der **EuroQoL-5D (EQ-5D)** ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (20). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS. Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über die 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (100). Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (75). **Hauptanalyse:** Eine klinisch relevante Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ist definiert als eine Verschlechterung um 10 Punkte (inkl. 7 Punkte VAS) von Baseline bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung. Die Zeit bis zum Eintreten einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als die Zeit vom Start der Studienmedikation bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung. Patienten mit einer fehlenden PRO-Erhebung zu Baseline werden zensiert zum Zeitpunkt des Starts der Studienmedikation. Patienten, welche keine bestätigte klinisch relevante Verschlechterung hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung oder zum Datenschnitt 08. November 2017 zensiert. **Nebenanalyse:** In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt, ergänzend zur oben aufgeführten Hauptanalyse, eine deskriptive Übersicht der einzelnen Symptomskalen und der visuellen Analogskala über die jeweiligen Erhebungszeitpunkte hinweg. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl.

Studie	Operationalisierung
	Standardabweichung), der Median, Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine longitudinale Darstellung der Mittelwerte (inkl. Standardfehler) über den Zeitverlauf. Die **Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod** (Time to Subsequent Therapy, TTST) ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Folgetherapie kann eine antineoplastische Therapie oder eine antineoplastische Radiotherapie sein. Patienten ohne antineoplastische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Eine antineoplastische Strahlentherapie wurde berücksichtigt, wenn sie für die Kontrolle einer metastasierenden, rezidivierenden oder refraktären Erkrankung, für die palliative Behandlung oder zur Symptomkontrolle durchgeführt wurde. Medikamente wie Prüfpräparate (unspezifiziert) werden für die Auswertung nicht berücksichtigt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung, die **Zeit bis zur ersten Folgetherapie** definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten antineoplastischen Folgetherapie, dargestellt. Patienten ohne antineoplastische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes, oder wenn sie im Verlauf der Studie nicht verstarben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Die Analyse des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie basiert auf der ITT-Population.
KEYNOTE 021G[a]	Die **Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod** (Time to Subsequent Therapy, TTST) ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Folgetherapie kann eine antineoplastische Therapie oder eine antineoplastische Radiotherapie sein. Patienten ohne antineoplastische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Eine antineoplastische Strahlentherapie wurde berücksichtigt, wenn sie für die Kontrolle einer metastasierenden, rezidivierenden oder refraktären Erkrankung, für die palliative Behandlung oder zur Symptomkontrolle durchgeführt wurde. Medikamente wie Prüfpräparate (unspezifiziert) werden für die Auswertung nicht berücksichtigt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung, die **Zeit bis zur ersten Folgetherapie** definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten antineoplastischen Folgetherapie, dargestellt. Patienten ohne antineoplastische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes, oder wenn sie im Verlauf der Studie nicht verstarben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Die Analyse des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie basiert auf der ITT-Population.

a: In der Studie KEYNOTE 021G waren die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS nicht Bestandteil des Studienprotokolls. Daher werden patientenberichtete Endpunkte, erfasst und operationalisiert über die Symptomskalen dieser Fragebögen, rein für die Studie KEYNOTE 189 ausgewertet.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; ITT: Intention to Treat; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; TTST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod; VAS: Visuelle Analogskala

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunktkategorie Morbidität in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 189						
EORTC-QLQ-C30	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja[b]	niedrig
EORTC-QLQ-LC13	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja[b]	niedrig
EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja[b]	niedrig
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja[b]	niedrig
KEYNOTE 021G						
EORTC-QLQ-C30	Nicht zutreffend					
EORTC-QLQ-LC13	Nicht zutreffend					
EQ-5D VAS	Nicht zutreffend					
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	niedrig	nein	ja[a]	ja	ja[b]	niedrig

a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine weitere Erhebung der patientenberichteten Endpunkte vorlag. Zusätzlich begründet sich die TPC Survey Population auf der Therapieentscheidung vor Randomisierung, so dass das ITT Prinzip beibehalten wurde. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde in der ITT Population ausgewertet.

b: Aus der Studienpopulation der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G wurde lediglich die Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für die hier dargestellten Ergebnisse betrachtet. Ferner wurde diese Teilpopulation auf die jeweilige TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) eingeschränkt.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; FAS: Full Analysis Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention to Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; VAS: Visuelle Analogskala

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

KEYNOTE 189

Die Studie KEYNOTE 189 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie und das Verzerrungspotential auf Studienebene ist als niedrig einzustufen. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik erfolgte durch den verblindeten Patienten. Die Rücklaufquote der Fragebögen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ist prinzipiell positiv zu bewerten. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.11.2017 belief sich die Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30, den EORTC QLQ-LC13- und den EQ-5D VAS Fragebogen zu Woche 48 auf 69,0 % im Pembrolizumab-Arm und auf 57,9 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS sind dem Dossier beigelegt (96).

Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 189 wird die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für die hier dargestellten Ergebnisse betrachtet, welche sowohl alle Patienten umfasst, die vor Randomisierung für eine Cisplatin-Therapie ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Deutschen Arzneimittelrichtlinie Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als „Off-Label“ eingesetzt hat. Die Entscheidung der Prüfärzte wurde vor Randomisierung abgefragt, so dass die Randomisierungssequenz für die Auswertungen erhalten bleibt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Zeit bis ersten Folgetherapie oder Tod

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde innerhalb der ITT Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt um den Einfluss des Ereignisses Tod auf die Ergebnisse des Endpunkts zu untersuchen. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wird somit als niedrig eingestuft.

KEYNOTE 021G

Die Kohorte G entstammt der Studie KEYNOTE 021. Diese ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-II-Zulassungsstudie, zur Untersuchung der

Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin) im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin).

Zeit bis ersten Folgetherapie oder Tod

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde innerhalb der ITT Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt um den Einfluss des Ereignisses Tod auf die Ergebnisse des Endpunkts zu untersuchen. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wird somit als niedrig eingestuft.

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

Ergebnisse für die Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik aus der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

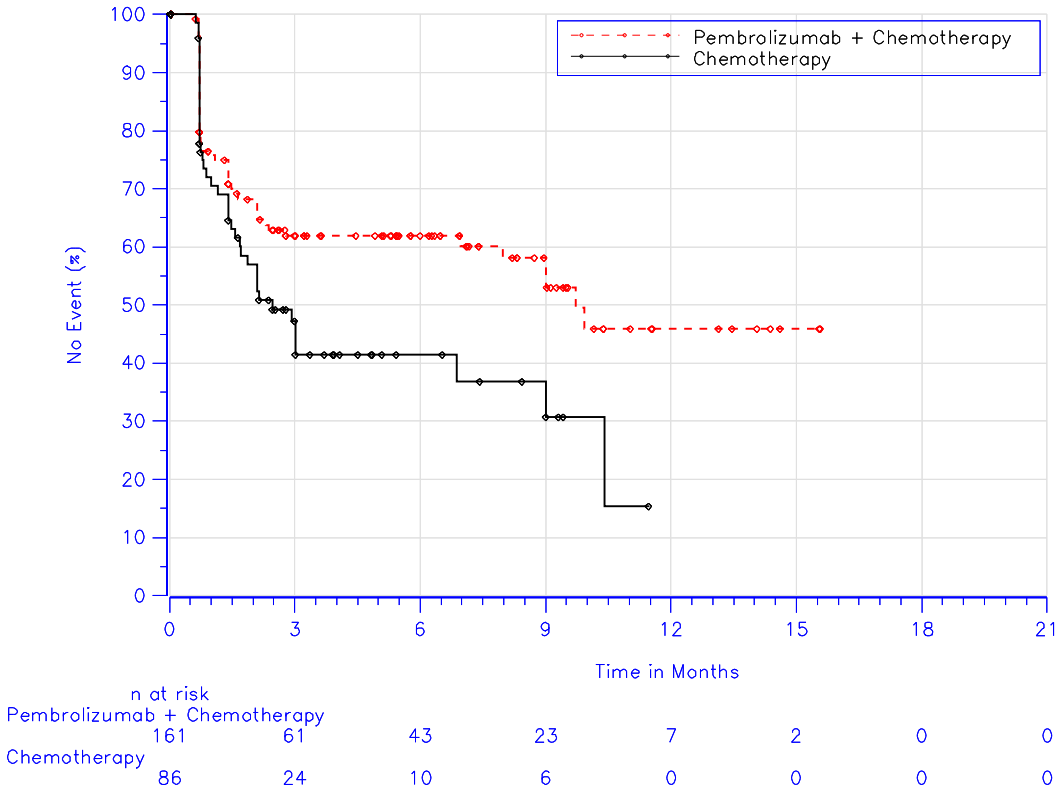
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	161	88 (54,7)	1,4 [1,1; 2,1]	86	57 (66,3)	1,4 [0,8; 1,6]	0,73 [0,52; 1,03]	0,071
Übelkeit und Erbrechen	161	79 (49,1)	2,1 [1,4; 4,9]	86	46 (53,5)	1,6 [1,4; 5,3]	0,94 [0,65; 1,37]	0,748
Schmerzen	161	71 (44,1)	5,3 [2,5; 8,3]	86	43 (50,0)	2,6 [1,5; 5,3]	0,77 [0,52; 1,14]	0,195
Dyspnoe	161	62 (38,5)	7,4 [3,5; 19,5]	86	38 (44,2)	5,1 [2,8; 9,0]	0,88 [0,58; 1,35]	0,564
Schlaflosigkeit	161	49 (30,4)	Nicht erreicht [8,0; -]	86	34 (39,5)	4,1 [2,6; -]	0,71 [0,45; 1,12]	0,140
Appetitverlust	161	60 (37,3)	7,2 [4,9; -]	86	33 (38,4)	6,9 [2,8; -]	1,02 [0,66; 1,58]	0,917
Verstopfung	161	54 (33,5)	9,7 [8,0; -]	86	42 (48,8)	2,5 [1,6; 9,0]	0,59 [0,38; 0,90]	0,013
Diarrhö	161	49 (30,4)	Nicht erreicht [5,2; -]	86	28 (32,6)	11,3 [4,8; -]	0,92 [0,57; 1,48]	0,718
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen (10 Punkte)								
Dyspnoe	161	92 (57,1)	2,1 [1,4; 2,9]	86	47 (54,7)	2,6 [1,7; 3,7]	1,13 [0,78; 1,61]	0,521
Husten	161	53 (32,9)	15,2 [5,4; 15,6]	86	27 (31,4)	11,5 [4,1; -]	1,04 [0,65; 1,67]	0,863
Hämoptoe	161	7 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	86	7 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,16; 1,31]	0,144
Mundschmerzen	161	60 (37,3)	7,4 [3,1; -]	86	26 (30,2)	Nicht erreicht [3,0; -]	1,21 [0,75; 1,94]	0,442
Dysphagie	161	31 (19,3)	Nicht erreicht [11,5; -]	86	21 (24,4)	11,8 [7,4; -]	0,72 [0,41; 1,26]	0,249
Periphere Neuropathie	161	65 (40,4)	6,0 [3,2; 9,0]	86	34 (39,5)	5,1 [2,9; 11,5]	0,84 [0,55; 1,29]	0,430
Alopezie	161	67 (41,6)	3,1 [2,1; -]	86	29 (33,7)	11,3 [4,8; -]	1,33 [0,85; 2,10]	0,215
Schmerzen (Brust)	161	46 (28,6)	12,1 [8,0; 19,5]	86	21 (24,4)	11,8 [7,4; -]	1,11 [0,65; 1,91]	0,694
Schmerzen (Arm/Schulter)	161	40 (24,8)	Nicht erreicht [11,1; -]	86	25 (29,1)	Nicht erreicht [3,6; -]	0,75 [0,45; 1,25]	0,265
Schmerzen (andere)	161	60 (37,3)	7,6 [4,3; -]	86	38 (44,2)	3,0 [2,6; 8,6]	0,71 [0,46; 1,09]	0,116
EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (10 Punkte)	161	71 (44,1)	5,1 [2,8; 7,8]	86	42 (48,8)	2,6 [1,4; 4,8]	0,83 [0,56; 1,24]	0,363
EQ-5D VAS (7 Punkte)	161	78 (48,4)	3,1 [2,1; 5,8]	86	45 (52,3)	2,1 [1,4; 4,5]	0,88 [0,60; 1,28]	0,502

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert bei den EORTC QLQ Symptomskalen und als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Abnahme um mindestens 10 (7) Punkte im Vergleich zum

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]
Ausgangswert bei der EQ-5D VAS definiert e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test) EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala								

Für die Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik zeigt sich in der TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,59; 95 %-KI: [0,38; 0,90]; p = 0,013) hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (Tabelle 4-46, Abbildung 4-15). Ansonsten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 identifiziert.



Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-15: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 08.11.2017)

Im krankheitsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-LC13 zeigt sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in keiner Skala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-46).

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der visuellen Analogskala des EQ-5D zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-46).

Deskriptive Übersicht der Krankheitssymptomatik im Zeitverlauf

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-47: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	78
Mittelwert (SD)	35,3 (25,7)	34,6 (26,2)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	38,6 (27,1)	38,2 (28,5)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	136	65
Mittelwert (SD)	37,1 (25,3)	32 (25,4)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
N[d]	112	61
Mittelwert (SD)	35,8 (24,9)	37,5 (25,4)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	34,7 (26,4)	40 (25,4)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
N[d]	94	40
Mittelwert (SD)	32,5 (24,5)	39,4 (25,3)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;88,9
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	32 (22,8)	35,6 (24,3)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;88,9	0;88,9
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	35,1 (27,6)	38 (29)
Median	33,3	22,2
Min, Max	0;100	0;100

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	42,5 (29,9)	36,1 (33,9)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; N: Gesamte Patientenzahl; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

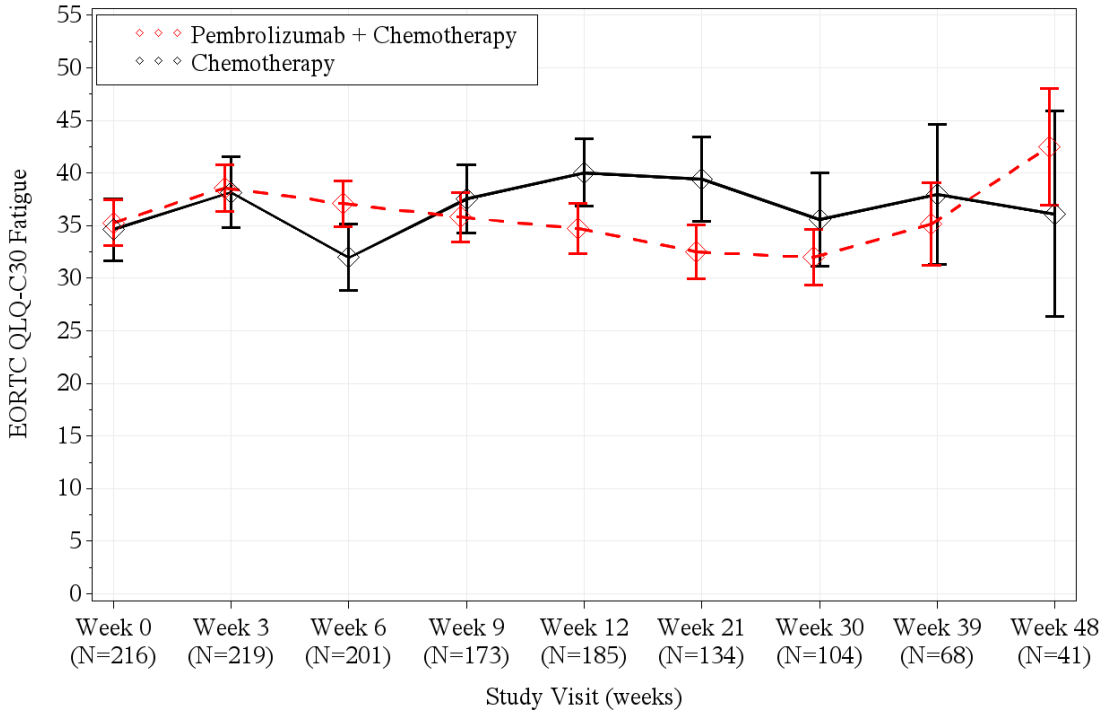


Abbildung 4-16: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Aus Tabelle 4-47 und Abbildung 4-16 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomsubskala Erschöpfung zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-48: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	78
Mittelwert (SD)	8,9 (18,1)	6,2 (14)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;83,3
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	13,1 (19,1)	16,4 (25,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	136	65
Mittelwert (SD)	13 (17,2)	14,1 (19,4)
Median	0	0
Min, Max	0;83,3	0;83,3
Woche 9		
N[d]	112	61
Mittelwert (SD)	12,2 (18,2)	13,4 (19,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	12,2 (19,5)	14,8 (19,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 21		
N[d]	94	40
Mittelwert (SD)	8,7 (14,6)	12,1 (22)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	8,8 (15,4)	7,8 (16,2)
Median	0	0
Min, Max	0;83,3	0;66,7
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	8,2 (14,9)	10,5 (19,4)
Median	0	0
Min, Max	0;50	0;50

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	7,5 (11,4)	11,1 (19,2)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;50

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; N: Gesamte Patientenzahl; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

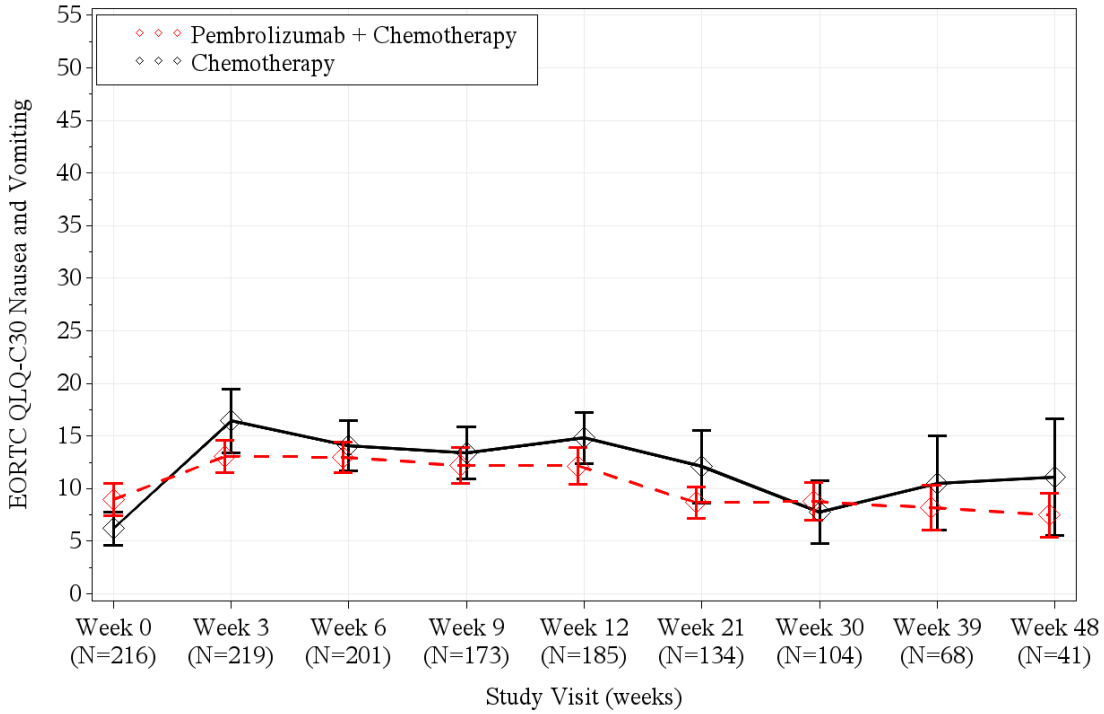


Abbildung 4-17: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomsubskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Aus Tabelle 4-48 und Abbildung 4-17) ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomsubskala Übelkeit und Erbrechen zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-49: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	78
Mittelwert (SD)	36,2 (30,7)	32,5 (29,7)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	30,4 (28,4)	24,4 (28,6)
Median	33,3	16,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	136	65
Mittelwert (SD)	25,9 (25,6)	24,6 (25,4)
Median	16,7	16,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
N[d]	112	61
Mittelwert (SD)	19,8 (24,2)	24,3 (25,7)
Median	16,7	16,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	24,5 (27)	25,1 (27,3)
Median	16,7	16,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
N[d]	94	40
Mittelwert (SD)	22,3 (25)	27,9 (28,3)
Median	16,7	25
Min, Max	0;100	0;100
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	20,3 (24,7)	26,1 (29,6)
Median	16,7	16,7
Min, Max	0;83,3	0;100
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	24,8 (25,3)	24,6 (34)
Median	16,7	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	28,2 (27,1)	25 (30,6)
Median	16,7	16,7
Min, Max	0;83,3	0;100

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; N: Gesamte Patientenzahl; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

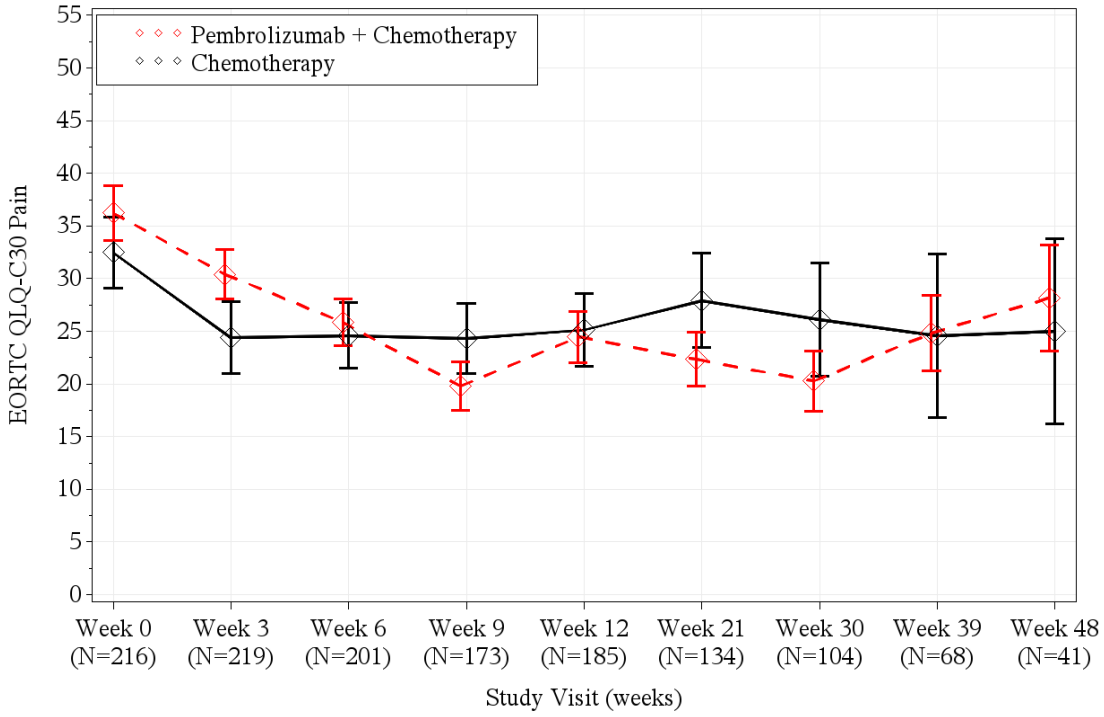


Abbildung 4-18: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomsubskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Aus (Tabelle 4-49 und Abbildung 4-18) ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomsubskala Schmerzen zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

Tabelle 4-50: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	78
Mittelwert (SD)	33,1 (30,8)	32,5 (31,8)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	28,4 (29,2)	26,8 (33,2)
Median	33,3	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	136	65
Mittelwert (SD)	24,8 (28,7)	27,2 (30,6)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
N[d]	112	61
Mittelwert (SD)	23,8 (25,1)	30,6 (31,2)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	27,6 (28,3)	31,7 (33)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
N[d]	94	40
Mittelwert (SD)	24,8 (26,7)	34,2 (33,3)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	26,6 (27,6)	34,4 (38,6)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	29,3 (27,7)	43,9 (31,5)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	23 (25,4)	44,4 (38,5)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 86

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; N: Gesamte Patientenzahl; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

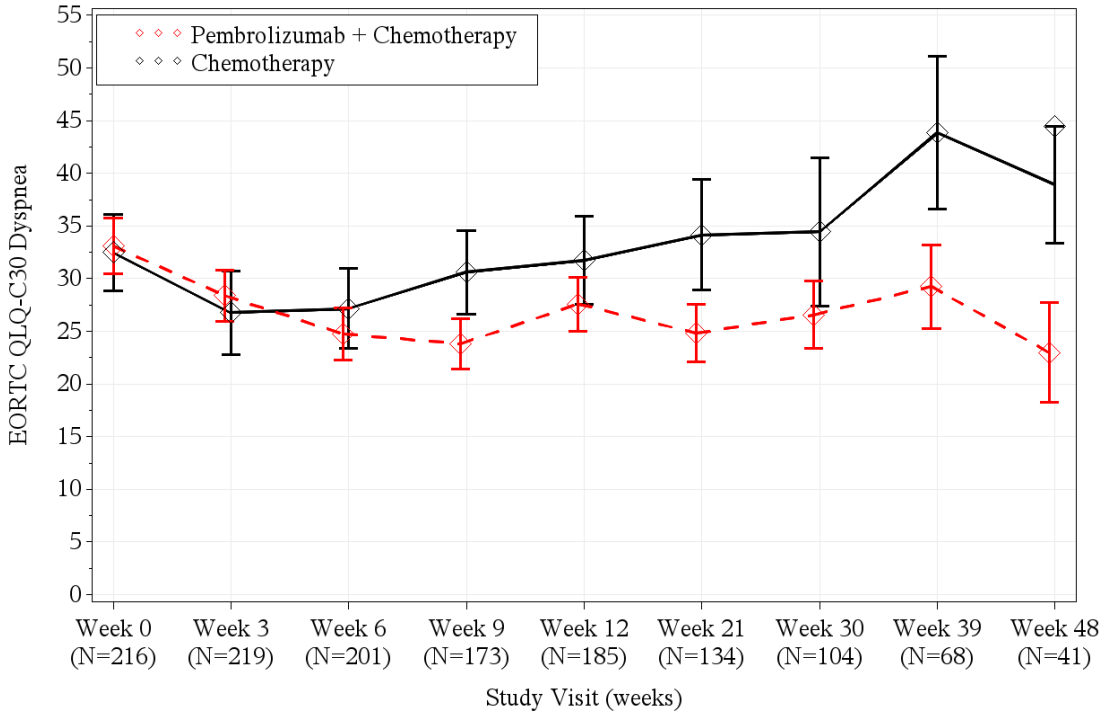


Abbildung 4-19: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Aus Tabelle 4-50 und Abbildung 4-19 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomsubskala Dyspnoe zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4-51: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	78
Mittelwert (SD)	36,2 (31,8)	34,2 (33,5)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	32,7 (32,2)	27,7 (34,3)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	136	65
Mittelwert (SD)	25,7 (29,5)	25,6 (26,9)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
N[d]	112	61
Mittelwert (SD)	24,4 (29)	23 (27,6)
Median	33,3	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	24,3 (29,7)	24,9 (26,8)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
N[d]	94	40
Mittelwert (SD)	24,5 (28,6)	25,8 (28,7)
Median	16,7	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	22,1 (25,4)	22,2 (28,1)
Median	33,3	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	25,9 (27,4)	17,5 (30,2)
Median	33,3	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	29,9 (32,5)	16,7 (22,5)
Median	33,3	0
Min, Max	0;100	0;66,7

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; N: Gesamte Patientenzahl; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

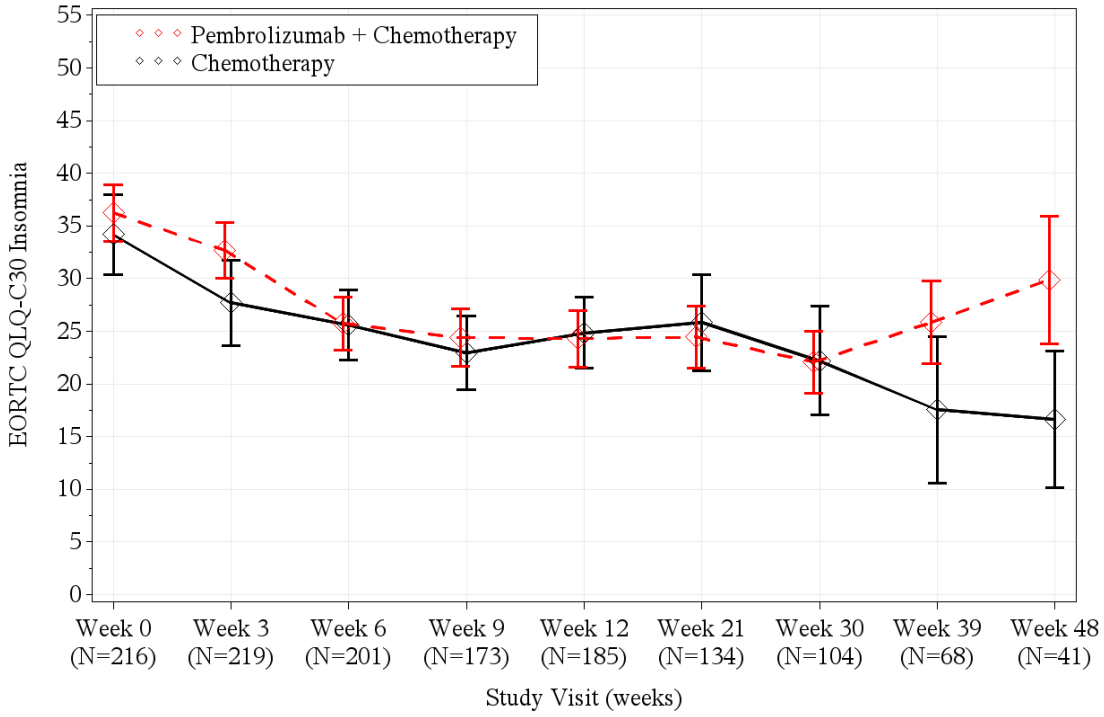


Abbildung 4-20: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-51 und Abbildung 4-20). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4-52: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	78
Mittelwert (SD)	28,5 (32,6)	22,6 (28,7)
Median	33,3	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	25 (30,3)	22,1 (32,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	136	65
Mittelwert (SD)	24 (28,3)	20,5 (26,8)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
N[d]	112	61
Mittelwert (SD)	19 (26,4)	19,7 (25,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	19,1 (26,4)	24,9 (31,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
N[d]	94	40
Mittelwert (SD)	18,1 (26,2)	19,2 (29,1)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	16,2 (24,8)	16,7 (22,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	21,1 (30,2)	26,3 (39,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	17,2 (26,2)	27,8 (37,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; N: Gesamte Patientenzahl; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

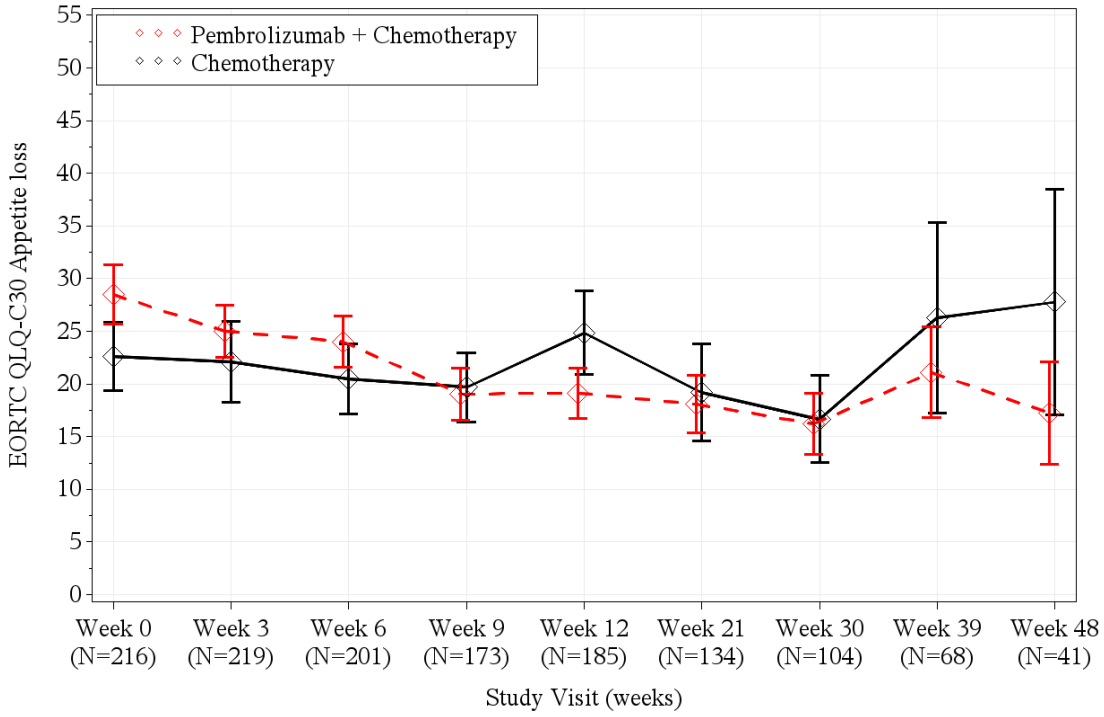


Abbildung 4-21: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-52 und Abbildung 4-21). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4-53: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	78
Mittelwert (SD)	26,1 (30,9)	18,8 (26,1)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	24,5 (29,4)	23,5 (31,6)
Median	16,7	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	136	65
Mittelwert (SD)	21,3 (28,6)	23,6 (27,5)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
N[d]	112	61
Mittelwert (SD)	22,9 (28,3)	24 (29,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	18,6 (27,5)	23,3 (27,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
N[d]	94	40
Mittelwert (SD)	14,2 (23,2)	15,8 (23,9)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	12,6 (20,4)	18,9 (25,8)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	16,3 (23,7)	17,5 (23,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	19,5 (28,9)	13,9 (22,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; N: Gesamte Patientenzahl; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

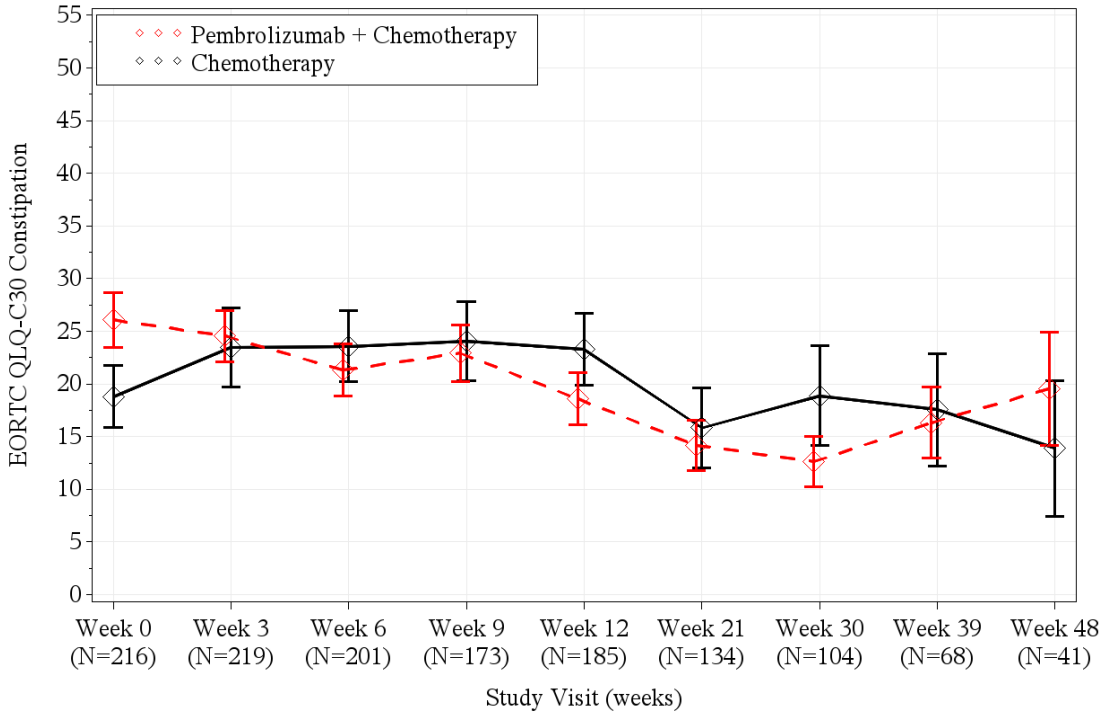


Abbildung 4-22: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-53 und Abbildung 4-22). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den im Zeitverlauf sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö

Tabelle 4-54: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] Nc = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] Nc = 86
Baseline		
Nd	138	78
Mittelwert (SD)	7,5 (17,1)	6 (14,9)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 3		
Nd	148	71
Mittelwert (SD)	7 (18,3)	8 (15,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 6		
Nd	136	65
Mittelwert (SD)	9,6 (19,8)	7,7 (16,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 9		
Nd	112	61
Mittelwert (SD)	8,9 (19,5)	8,2 (15,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 12		
Nd	122	63
Mittelwert (SD)	7,9 (21,9)	11,6 (22,5)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
Nd	94	40
Mittelwert (SD)	8,2 (15,2)	8,3 (23,6)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 30		
Nd	74	30
Mittelwert (SD)	7,2 (18,5)	4,4 (11,5)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;33,3
Woche 39		
Nd	49	19
Mittelwert (SD)	8,8 (22,3)	7 (14)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;33,3
Woche 48		
Nd	29	12
Mittelwert (SD)	5,7 (20,1)	8,3 (15,1)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;33,3

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; N: Gesamte Patientenzahl; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

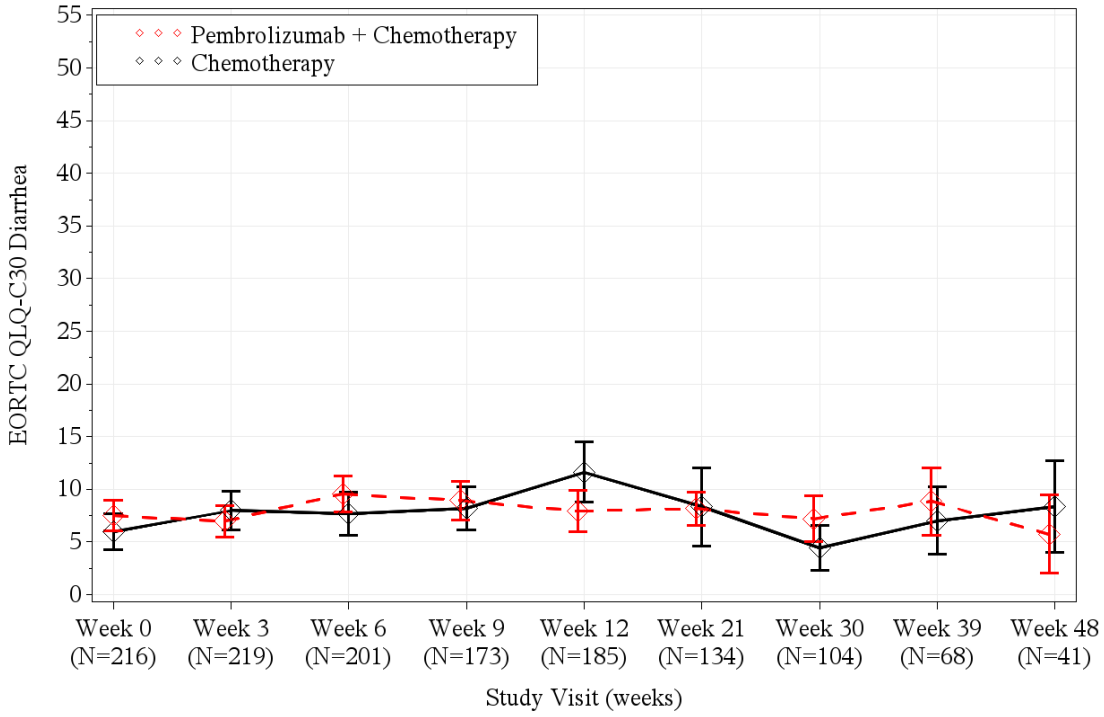


Abbildung 4-23: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-54 und Abbildung 4-23). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Dyspnoe

Tabelle 4-55: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	77
Mittelwert (SD)	25,9 (22,1)	26,4 (24,2)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;88,9	0;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	26,7 (22,9)	24,6 (24,3)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;88,9	0;100
Woche 6		
N[d]	135	65
Mittelwert (SD)	23,5 (21,6)	24,3 (24)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;100	0;88,9
Woche 9		
N[d]	111	61
Mittelwert (SD)	22,2 (20,1)	24,6 (22,3)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;88,9	0;100
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	24,4 (22,7)	28,6 (27,3)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
N[d]	91	40
Mittelwert (SD)	21,5 (22,7)	28,6 (24,1)
Median	11,1	22,2
Min, Max	0;88,9	0;77,8
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	21,8 (18,2)	31,9 (28,1)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;88,9	0;88,9
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	25,4 (19,5)	29,2 (24,1)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;77,8	0;77,8

EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	23,8 (20,5)	31,5 (24,5)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;77,8	0;77,8

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; N: Gesamte Patientenzahl; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

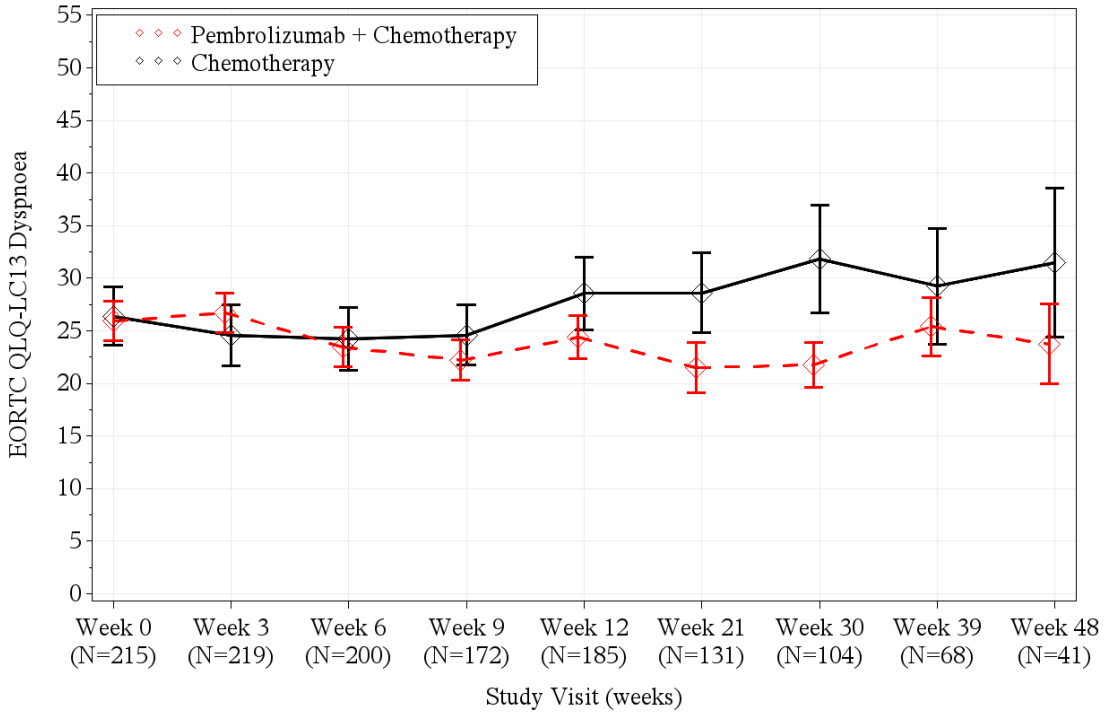


Abbildung 4-24: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-55 und Abbildung 4-24). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Husten

Tabelle 4-56: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Husten	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	77
Mittelwert (SD)	33,8 (26,4)	38,5 (27,6)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	30,4 (27,2)	30,5 (23,1)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	135	65
Mittelwert (SD)	29,6 (24,7)	30,8 (27,2)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
N[d]	111	61
Mittelwert (SD)	27 (22,7)	27,3 (21,5)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	25,4 (26,4)	31,2 (28,6)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
N[d]	91	40
Mittelwert (SD)	29,7 (24,6)	26,7 (22,9)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	23 (25,2)	21,1 (27)
Median	33,3	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	28,6 (25,5)	29,8 (33,1)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	25,3 (23)	38,9 (34,3)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;66,7	0;100

EORTC QLQ-LC13 Husten	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; N: Gesamte Patientenzahl; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

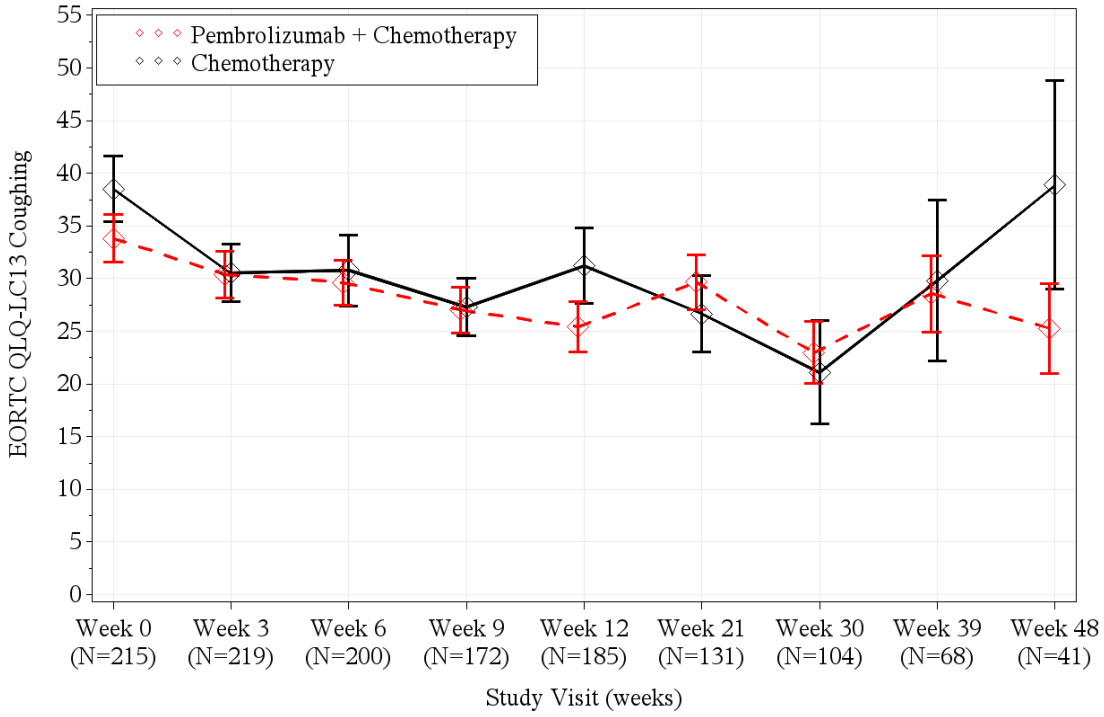


Abbildung 4-25: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-56 und Abbildung 4-25). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Hämoptoe

Tabelle 4-57: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Hämoptoe	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	77
Mittelwert (SD)	3,6 (11,9)	0,9 (5,3)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	1,8 (8,5)	0,9 (5,6)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3
Woche 6		
N[d]	135	65
Mittelwert (SD)	1,5 (6,9)	1,5 (9,2)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 9		
N[d]	111	61
Mittelwert (SD)	0,9 (5,4)	2,2 (10,3)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	0,5 (4,3)	2,1 (10,1)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 21		
N[d]	91	40
Mittelwert (SD)	2,6 (12,4)	0,8 (5,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;33,3
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	0,9 (5,4)	0 (0)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;0
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	2 (10,6)	0 (0)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;0
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	0 (0)	5,6 (19,2)
Median	0	0
Min, Max	0;0	0;66,7

EORTC QLQ-LC13 Hämoptoe	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; N: Gesamte Patientenzahl; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

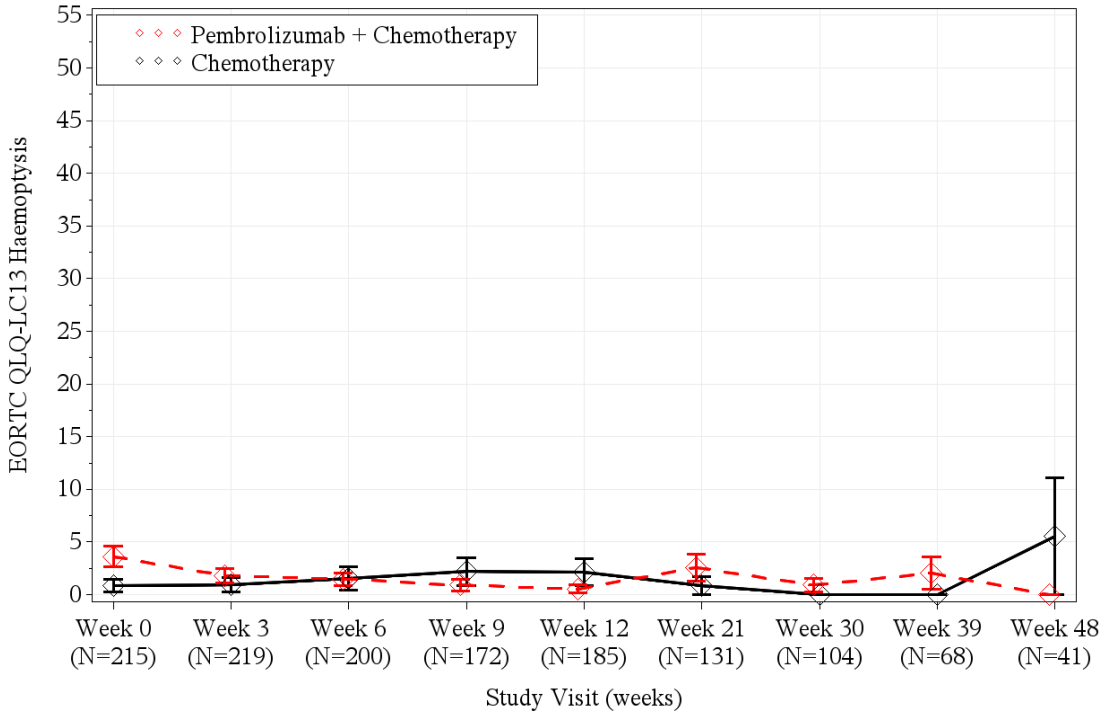


Abbildung 4-26: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Hämoptoe des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-57 und Abbildung 4-26). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Mundschmerzen

Tabelle 4-58: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	77
Mittelwert (SD)	2,4 (9,6)	2,2 (8,3)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	10,1 (22,2)	14,6 (27,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	135	65
Mittelwert (SD)	11,6 (24,9)	13,3 (24,9)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
N[d]	111	61
Mittelwert (SD)	8,1 (18,1)	10,9 (19,9)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	7,7 (18,6)	12,7 (20,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 21		
N[d]	91	40
Mittelwert (SD)	9,2 (18,6)	6,7 (18,8)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	6,3 (18)	7,8 (16,8)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	6,8 (16,6)	8,8 (18,7)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7

EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	5,7 (15,6)	13,9 (17,2)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; N: Gesamte Patientenzahl; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

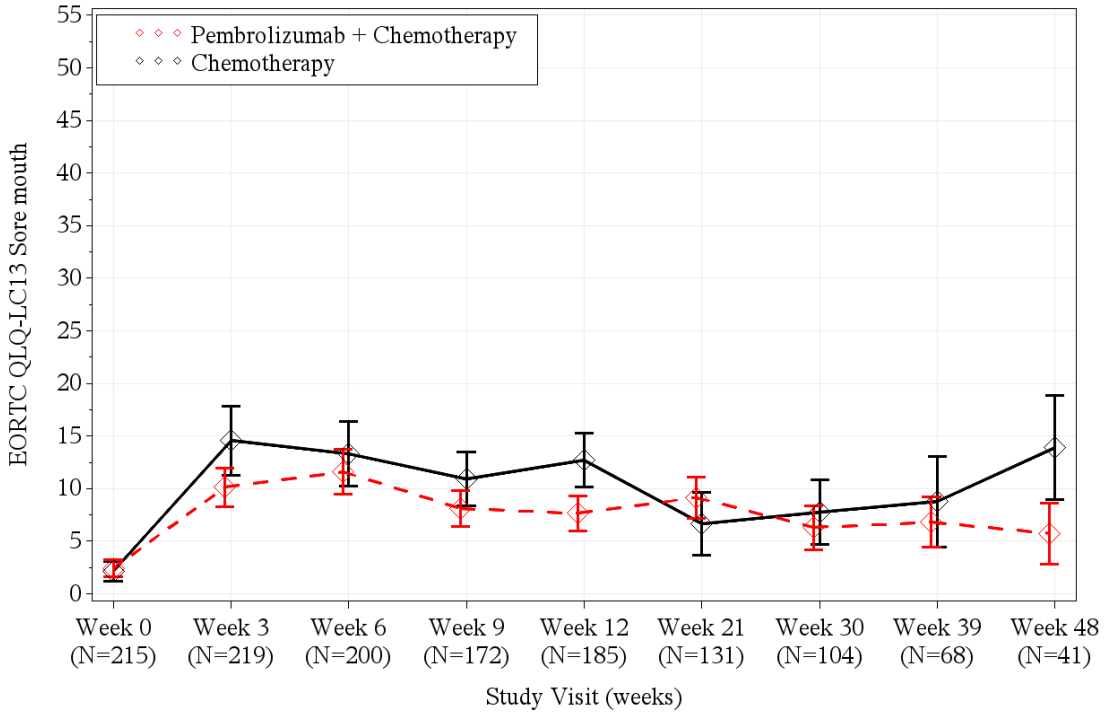


Abbildung 4-27: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Mundschmerzen des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-58 und Abbildung 4-27). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Dysphagie

Tabelle 4-59: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Dysphagie	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	77
Mittelwert (SD)	5,6 (13,7)	4,8 (16,9)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	4,1 (12,2)	7 (21,8)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 6		
N[d]	135	65
Mittelwert (SD)	5,7 (13,8)	4,6 (14,3)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 9		
N[d]	111	61
Mittelwert (SD)	4,8 (14,1)	3,3 (10)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	4,1 (13,3)	4,8 (15,7)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 21		
N[d]	91	40
Mittelwert (SD)	2,9 (10,7)	2,5 (8,9)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	5,9 (15)	4,4 (11,5)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	6,8 (19,2)	3,5 (10,5)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;33,3
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	12,6 (25,8)	5,6 (13)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;33,3

EORTC QLQ-LC13 Dysphagie	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; N: Gesamte Patientenzahl; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

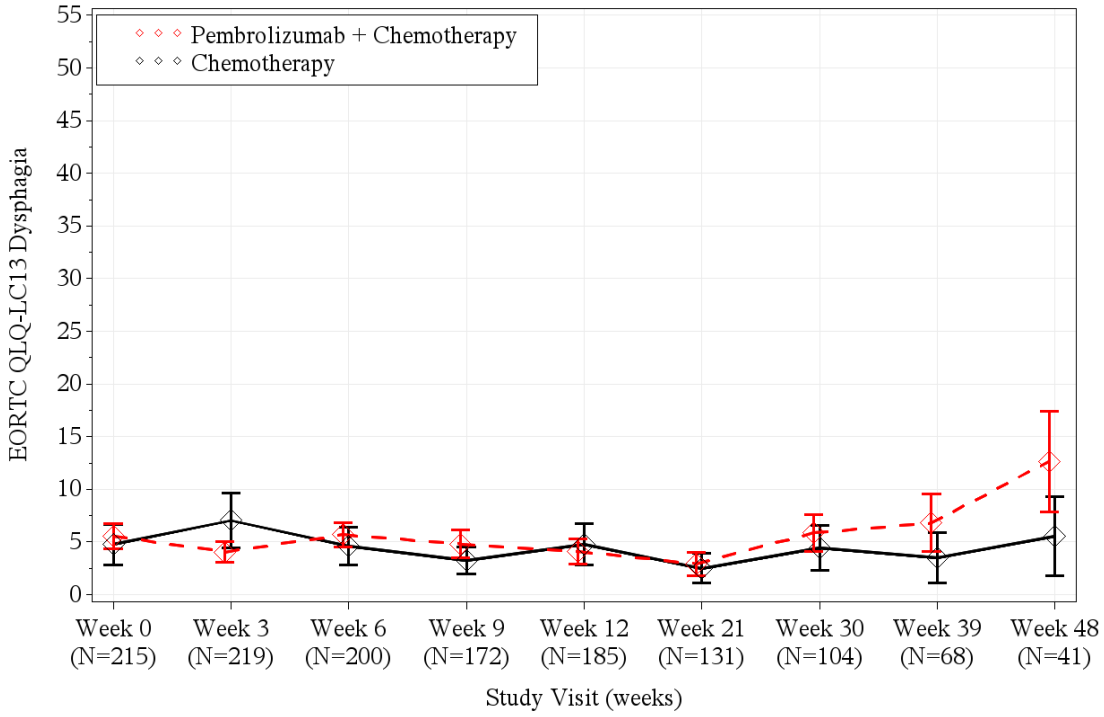


Abbildung 4-28: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-59 und Abbildung 4-28). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Periphere Neuropathie

Tabelle 4-60: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Periphere Neuropathie	**Studie: KEYNOTE 189[a]**	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	77
Mittelwert (SD)	8,5 (17,6)	6,9 (18,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	11 (22,5)	10,3 (18,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 6		
N[d]	135	65
Mittelwert (SD)	8,6 (18,2)	10,3 (20,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
N[d]	111	61
Mittelwert (SD)	11,1 (20,3)	7,7 (16,5)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	10,9 (21,2)	12,2 (22,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 21		
N[d]	91	40
Mittelwert (SD)	15,8 (22,4)	17,5 (22,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	21,6 (28,4)	22,2 (26,7)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	19 (26,4)	15,8 (23,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7

EORTC QLQ-LC13 Periphere Neuropathie	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	23 (28,3)	25 (25,1)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;66,7

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; N: Gesamte Patientenzahl; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

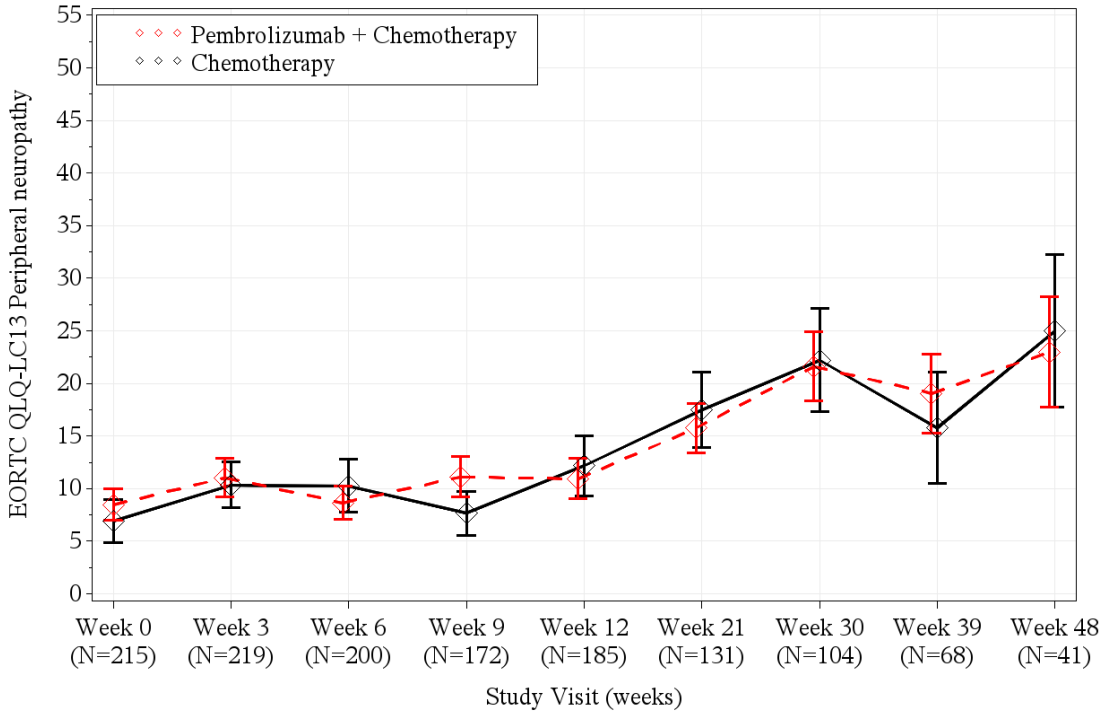


Abbildung 4-29: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-60 und Abbildung 4-29). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Alopezie

Tabelle 4-61: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Alopezie	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	77
Mittelwert (SD)	4,6 (17,2)	6,1 (20,8)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	7,9 (19,2)	8 (21,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	135	65
Mittelwert (SD)	13,6 (22)	9,7 (18,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
N[d]	111	61
Mittelwert (SD)	16,2 (23,3)	10,9 (19,9)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	16,4 (22,8)	12,7 (19,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 21		
N[d]	91	40
Mittelwert (SD)	15,4 (23,5)	13,3 (21,1)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	13,1 (20,5)	5,6 (12,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;33,3
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	10,2 (19,5)	7 (17,8)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	8 (17)	5,6 (13)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3

EORTC QLQ-LC13 Alopezie	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 86

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; N: Gesamte Patientenzahl; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

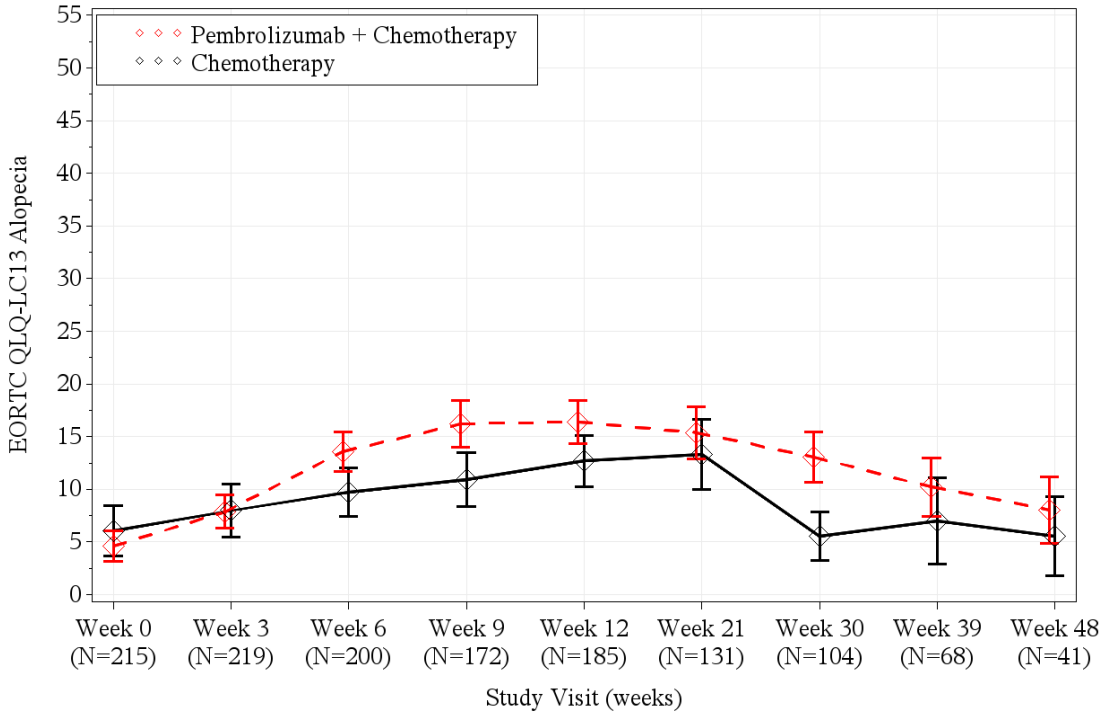


Abbildung 4-30: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie leicht unterscheiden (Tabelle 4-61 und Abbildung 4-30). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Schmerzen (Brust)

Tabelle 4-62: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Brust) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Brust)	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	77
Mittelwert (SD)	18,4 (25,5)	18,2 (26,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	15,3 (22,1)	13,6 (22,2)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 6		
N[d]	135	65
Mittelwert (SD)	12,1 (20,6)	13,3 (21,1)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
N[d]	111	61
Mittelwert (SD)	11,1 (20,3)	9,3 (17,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	12,3 (19,7)	11,6 (18,1)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 21		
N[d]	91	40
Mittelwert (SD)	11,4 (19,4)	10,8 (21,9)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	11,7 (19,5)	13,3 (16,6)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	13,6 (23,5)	14 (23,1)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Brust)	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	13,8 (18,9)	13,9 (33,2)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; N: Gesamte Patientenzahl; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

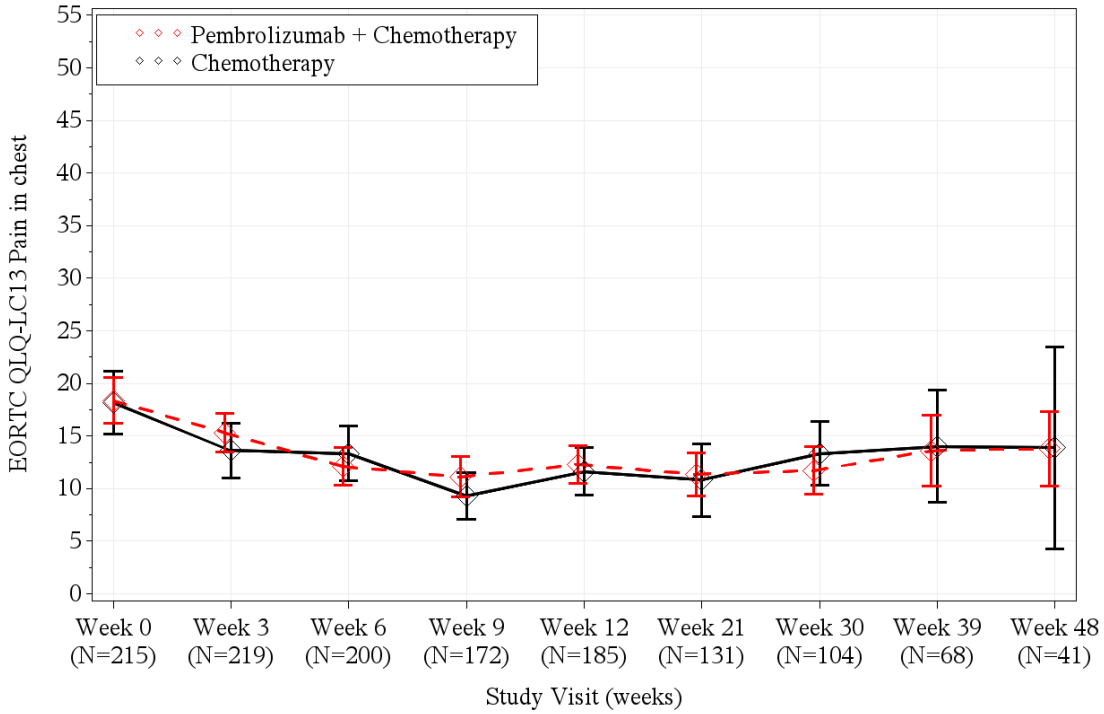


Abbildung 4-31: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Brust) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-62 und Abbildung 4-31). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter)

Tabelle 4-63: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Arm/Schulter)	**Studie: KEYNOTE 189[a]**	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	77
Mittelwert (SD)	19,6 (27,8)	16 (24,5)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	17,8 (27,3)	17,4 (26,9)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	135	65
Mittelwert (SD)	14,1 (26,2)	10,8 (21,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
N[d]	111	61
Mittelwert (SD)	11,4 (23,6)	9,8 (17,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	12 (23,5)	14,8 (24,5)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
N[d]	91	40
Mittelwert (SD)	9,2 (17,3)	15,8 (26,1)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	9,5 (17)	7,8 (16,8)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	14,3 (21,5)	15,8 (23,2)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Arm/Schulter)	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] Nc = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] Nc = 86
Woche 48		
Nd	29	12
Mittelwert (SD)	18,4 (27,6)	11,1 (29,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; N: Gesamte Patientenzahl; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

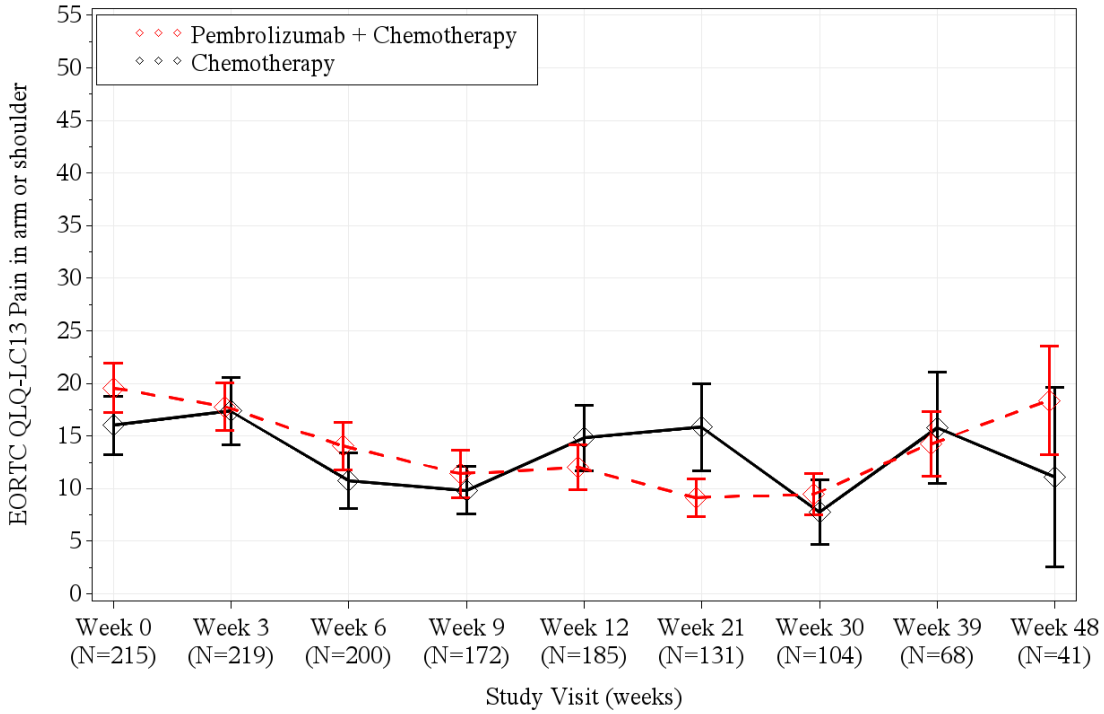


Abbildung 4-32: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden (Tabelle 4-63 und Abbildung 4-32). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (andere)

Tabelle 4-64: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (andere)	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	77
Mittelwert (SD)	32,1 (32,1)	30,3 (32,5)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	28,6 (30,9)	21,6 (27,1)
Median	33,3	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	135	65
Mittelwert (SD)	23 (26,2)	21,5 (26)
Median	33,3	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
N[d]	111	61
Mittelwert (SD)	20,7 (27)	21,3 (23,6)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	24,3 (29,1)	25,4 (29,2)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
N[d]	91	40
Mittelwert (SD)	23,8 (28,2)	30 (30)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	22,5 (29,3)	26,7 (35,5)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	21,8 (26,8)	22,8 (35,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (andere)	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	25,3 (29,1)	22,2 (32,8)
Median	33,3	0
Min, Max	0;100	0;100

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; N: Gesamte Patientenzahl; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

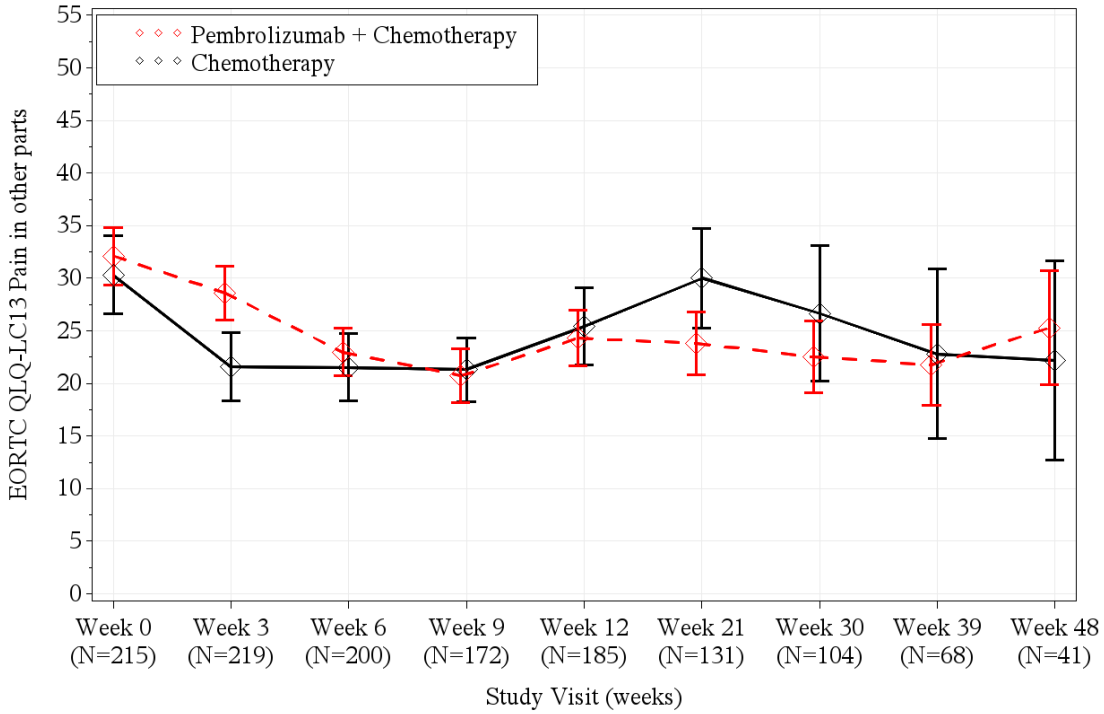


Abbildung 4-33: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Schmerzen (andere) des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden (Tabelle 4-64 und Abbildung 4-33). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EQ-5D VAS

Tabelle 4-65: Deskriptive Übersicht der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten für die TPS Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	140	77
Mittelwert (SD)	68,4 (19,5)	69,3 (19,2)
Median	70	70
Min, Max	20;100	20;100
Woche 3		
N[d]	148	72
Mittelwert (SD)	70 (18,1)	71,5 (20,6)
Median	70,5	74,5
Min, Max	10;100	0;100
Woche 6		
N[d]	136	65
Mittelwert (SD)	72,2 (17,8)	72,6 (18,4)
Median	75	75
Min, Max	25;100	0;100
Woche 9		
N[d]	112	61
Mittelwert (SD)	72,6 (17,5)	70,5 (16,4)
Median	74	75
Min, Max	25;100	30;100
Woche 12		
N[d]	121	63
Mittelwert (SD)	72,9 (16,6)	68,1 (19,4)
Median	73	70
Min, Max	30;100	10;100
Woche 21		
N[d]	93	40
Mittelwert (SD)	73,7 (16,6)	71,1 (19,8)
Median	79	73,5
Min, Max	30;100	29;99
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	73,9 (16,8)	70,5 (16)
Median	76	73
Min, Max	40;100	40;100
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	73,2 (18,6)	72,1 (19,3)
Median	78	75
Min, Max	10;100	29;99
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	70,8 (18)	70,2 (14,8)
Median	79	70,5
Min, Max	20;95	38;91

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 86

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; N: Gesamte Patientenzahl; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

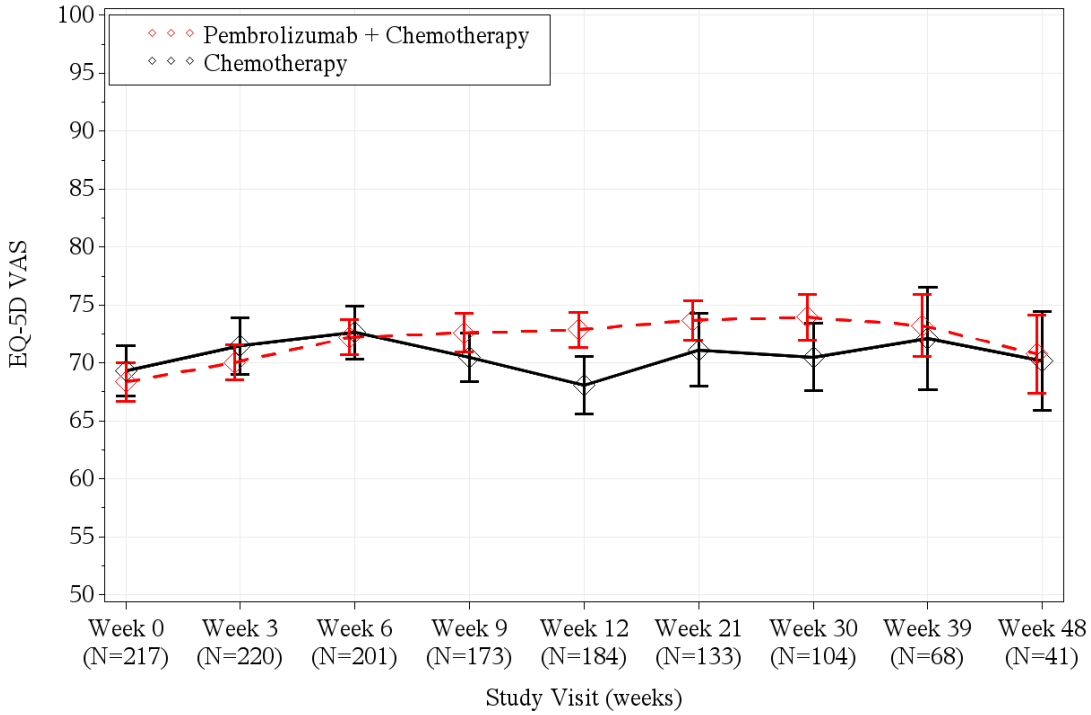


Abbildung 4-34: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die EQ-5D VAS, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-65 und Abbildung 4-34). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	162	93 (57,4)	9,3 [7,7; 11,5]	88	69 (78,4)	6,3 [5,3; 7,6]	0,60 [0,44; 0,83]	0,002
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	162	65 (40,1)	13,5 [10,2; -]	88	47 (53,4)	9,7 [6,4; 11,5]	0,60 [0,41; 0,89]	0,010

a: Datenschnitt: 08. November 2017

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

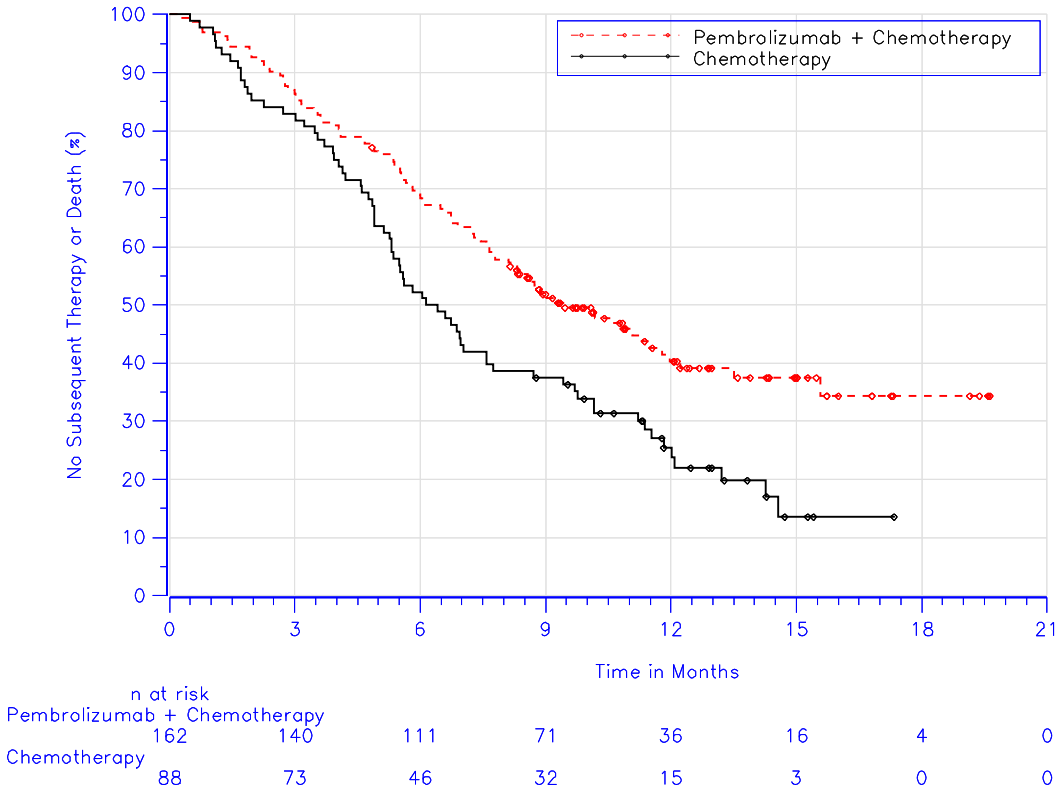
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

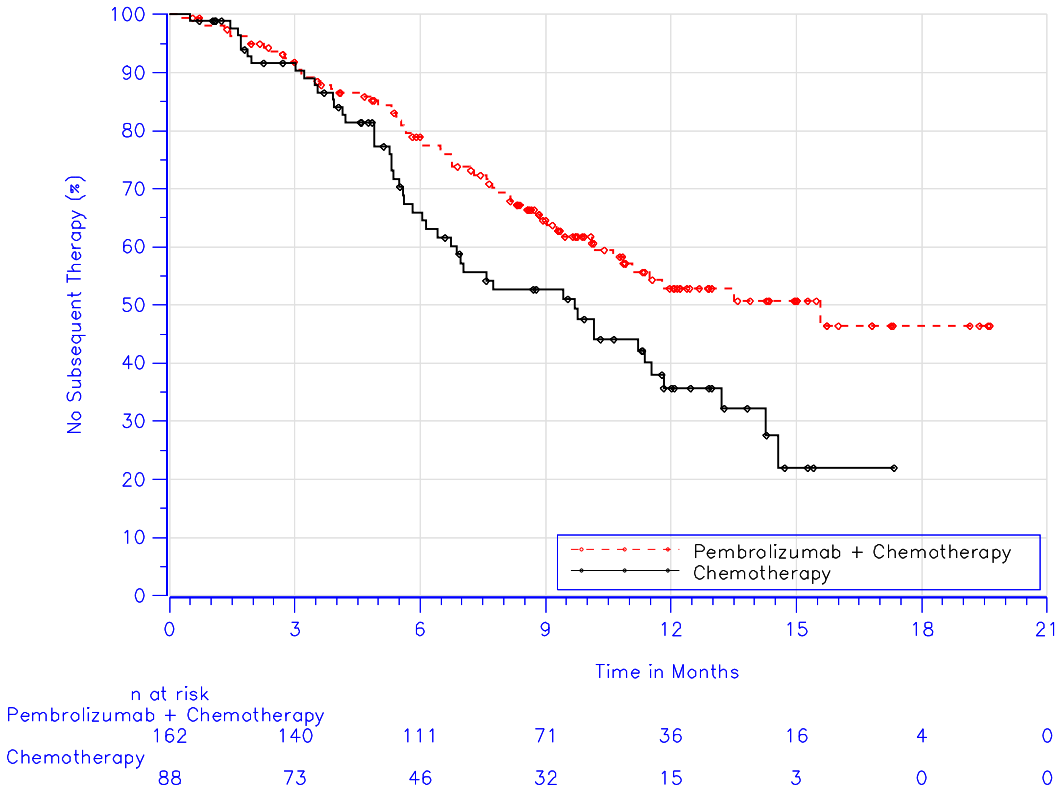
Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,60; 95 %-KI: [0,44; 0,83]; p = 0,002). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten die mit der Kombination aus Pembrolizumab und Pemetrexed und Platin-Chemotherapie behandelt wurden bei 9,3 Monaten und bei Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 6,3 Monaten (Tabelle 4-66 und Abbildung 4-35).

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt dieses Ergebnis (HR: 0,60; 95 %-KI: [0,41; 0,89]; p = 0,010). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patienten die mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie behandelt wurden bei 13,5 Monaten und für Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 9,7 Monaten (Tabelle 4-66, Abbildung 4-36).



Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-35: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 08.11.2017)



Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-36: Zeit bis zur ersten Folgetherapie: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 08.11.2017)

Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G mit dem zbAM

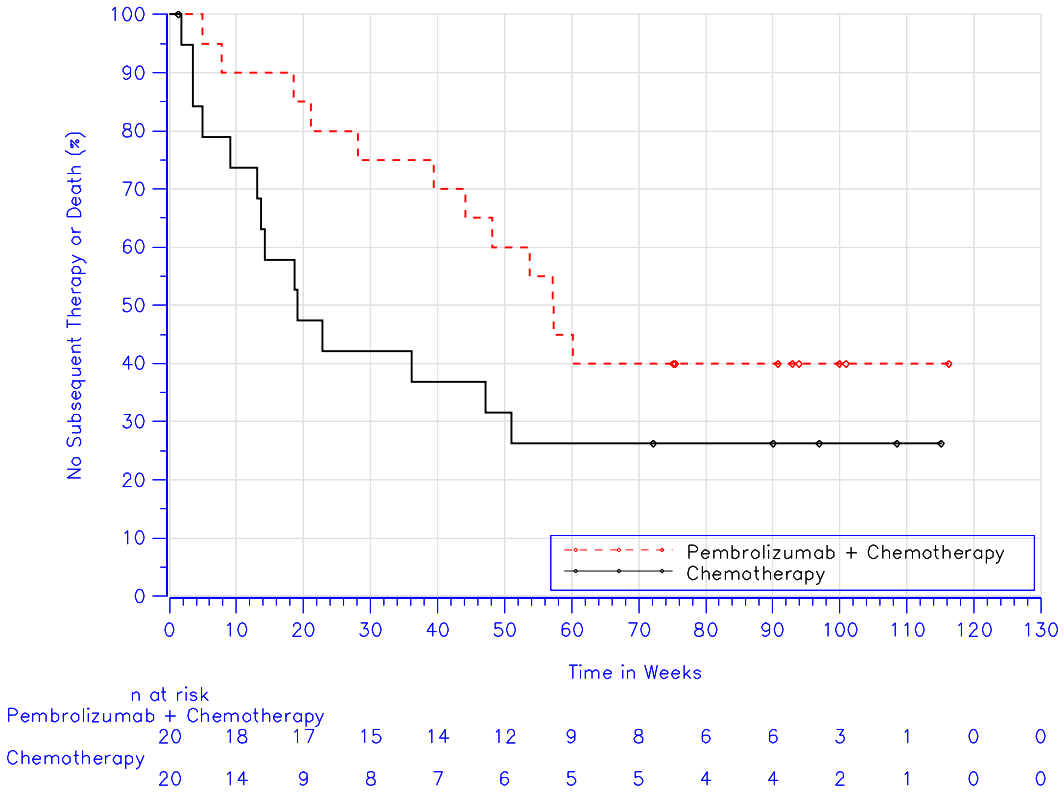
Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Ersten Folgetherapie								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	20	12 (60,0)	13,2 [6,5; -]	20	14 (70,0)	4,4 [1,4; 11,7]	0,52 [0,24; 1,13]	0,101
Sensitivitätsanalysen zum ersten Folgetherapie								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	20	9 (45,0)	13,8 [10,2; -]	20	12 (60,0)	5,3 [3,0; -]	0,44 [0,18; 1,05]	0,064

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

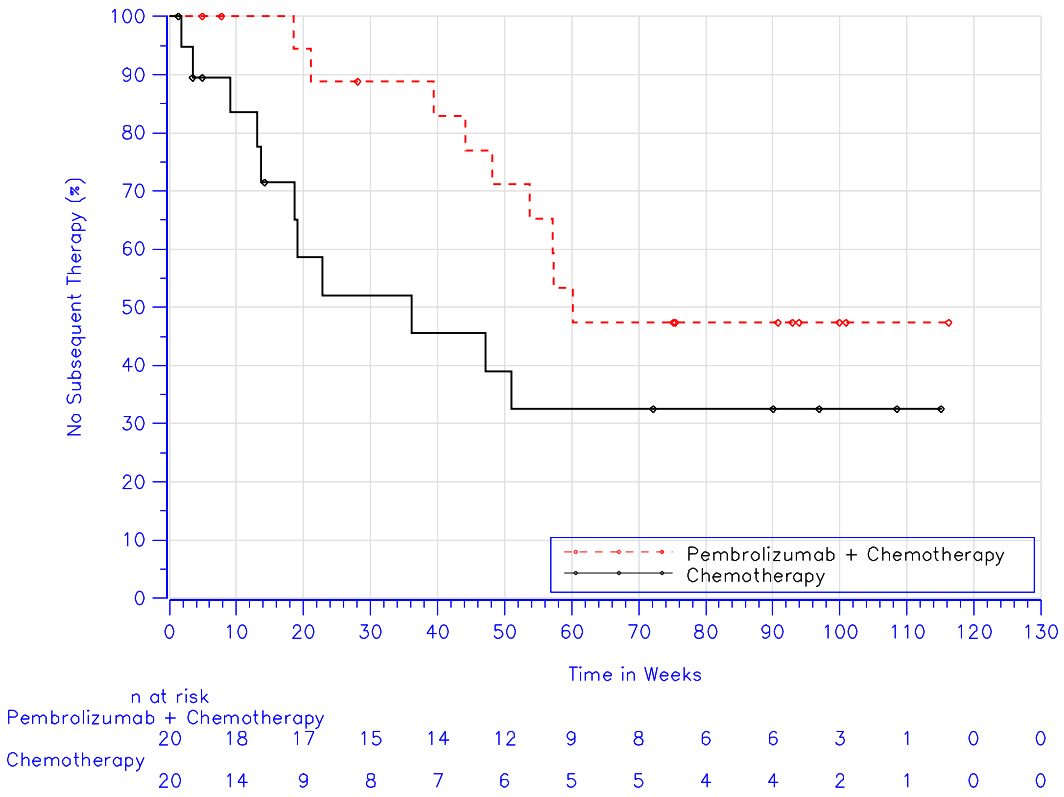
Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich in der Studie KEYNOTE 021G in der TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,52; 95 %-KI: [0,24; 1,13]; p = 0,101) (Tabelle 4-67 und Abbildung 4-37). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit der Kombination aus Pembrolizumab und Pemetrexed und Platin-Chemotherapie behandelt wurden bei 13,2 Monaten und bei Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 4,4 Monaten.

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt dieses Ergebnis (HR: 0,44; 95 %-KI: [0,18; 1,05]; p = 0,064). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie behandelt wurden, bei 13,8 Monaten und für Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 5,3 Monaten (Tabelle 4-67 und Abbildung 4-38).



Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-37: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 021G für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Finale Analyse 31.05. 2017)



Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-38: Zeit bis zur ersten Folgetherapie: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 021G für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Finale Analyse 31.05. 2017)

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.

Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für TPS < 50 %) (inkl. Nicht-Exprimierer)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) aus der Meta-Analyse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)aus RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c]			Platinbasierte Chemotherapie[c]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c] vs. platinbasierte Chemotherapie[c]	
	N[d]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[d]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	182	105 (57,7)	10,2 [8,3; 12,0]	108	83 (76,9)	6,0 [4,9; 7,6]	0,60 [0,45; 0,80]	< 0,001
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	182	74 (40,7)	13,2 [10,9; -]	108	59 (54,6)	9,4 [6,1; 11,5]	0,59 [0,42; 0,84]	0,003

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Datenschnitt: 08. November 2017
c: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
d: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariaten und stratifiziert nach Studie
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

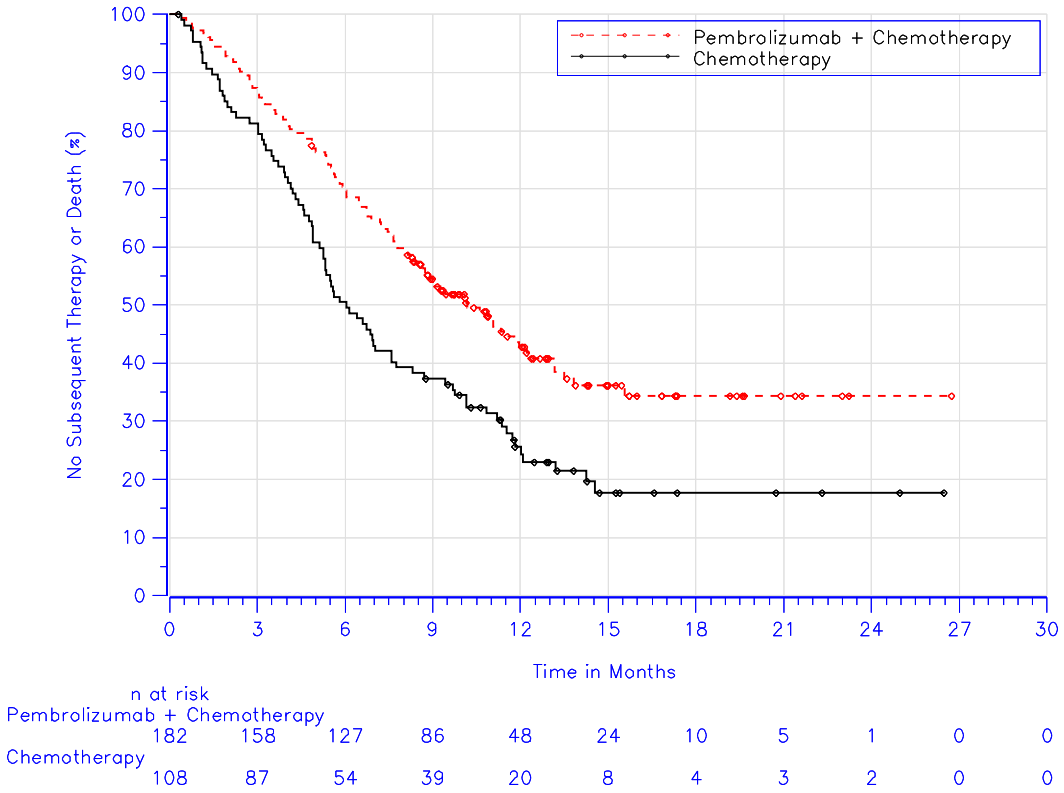
KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich in der Meta-Analyse in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,60; 95 %-KI:[0,45; 0,80]; p < 0,001) (Tabelle 4-68 und Abbildung 4-39). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit der Kombination aus Pembrolizumab und Pemetrexed und Platin-Chemotherapie behandelt wurden bei 10,2 Monaten und bei Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 6,0 Monaten.

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt dieses Ergebnis (HR: 0,59; 95 %-KI: [0,42; 0,84]; p = 0,003). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-

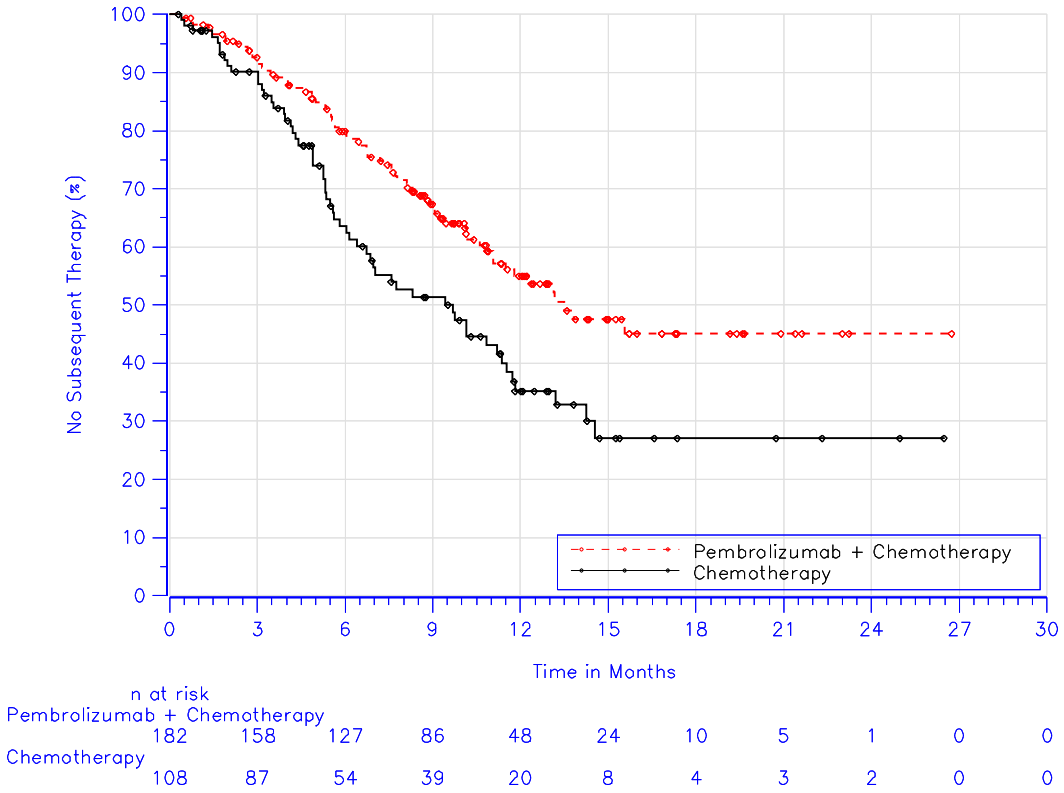
Chemotherapie behandelt wurden, bei 13,2 Monaten und für Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 9,4 Monaten (Tabelle 4-68 und Abbildung 4-40).

Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung vor (p = 0,547) (Abbildung 4-41).



KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date: 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date: 08NOV2017

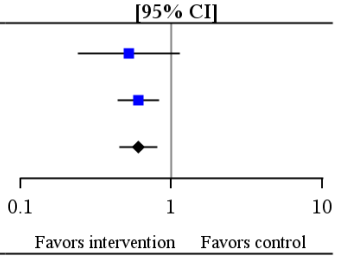
Abbildung 4-39: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)



KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date: 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-40: Zeit bis zur ersten Folgetherapie: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Time to Subsequent Therapy or Death	Pembrolizumab + Chemotherapy		Chemotherapy			
Study	N	Patients with Event n(%)	N	Patients with Event n(%)	Hazard Ratio [95% CI]	Hazard Ratio [95% CI]
KN021G	20	12(60.0)	20	14(70.0)	0.52 [0.24; 1.13]	
KN189	162	93(57.4)	88	69(78.4)	0.60 [0.44; 0.83]	
KN021G + KN189	**182**	**105(57.7)**	**108**	**83(76.9)**	**0.60 [0.45; 0.80]**	



Test for overall effect on KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189, p-value: < 0.001
Heterogeneity test, p-value: 0.547
KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date 08NOV2017

Abbildung 4-41 Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-69 Navigierbare Übersicht der auf Basis der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G ausgewerteten Endpunkte zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC-QLQ-C30
KEYNOTE 189	Tabelle 4-72
KEYNOTE 021G	nicht zutreffend
Meta-Analyse (KEYNOTE 189/021G)	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 4-70: Operationalisierung der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 189[a]	Die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird operationalisiert als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zur Einschätzung der Lebensqualität werden die 5 Funktionsskalen und die Skala zum Globalen Gesundheitsstatus des elektronischen EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 herangezogen. Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 3, 6, 9, 12, 21, 30, 39 und 48 sowie bei Therapieabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten zu Beginn ihrer Studienvisite die Fragebögen in einer in ihre Landessprache übersetzten, validierten Version selbstständig aus. Somit wird eine eventuelle Beeinflussung des Patienten durch Untersuchungsergebnisse oder durch das Studienpersonal vermieden. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum Globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion beschreiben die Funktionsskalen. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Die Einschätzung des globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (= 1) bis „ausgezeichnet“ (= 7) reicht. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (99) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den Globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (53).

	Hauptanalyse: Eine klinisch relevante Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist definiert als eine Verschlechterung um 10 Punkte von Baseline bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung. Die Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als Zeit von Start der Studienmedikation bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung. Patienten mit einer fehlenden PRO-Erhebung zu Baseline werden zensiert zum Zeitpunkt des Starts der Studienmedikation. Patienten, welche keine bestätigte klinisch relevante Verschlechterung hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung oder zum Datenschnitt 08.11.2017 zensiert. **Nebenanalyse:** In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt, ergänzend zur oben aufgeführten Hauptanalyse, eine deskriptive Übersicht des Globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen über die jeweiligen Erhebungszeitpunkte hinweg. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median, Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine longitudinale Darstellung der Mittelwerte (inkl. Standardfehler) über den Zeitverlauf. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.
a: In der Studie KEYNOTE 021G war der Fragebogen EORTC QLQ-C30 nicht Bestandteil des Studienprotokolls. Daher wird die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfasst und operationalisiert und rein für die Studie KEYNOTE 189 ausgewertet. EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; FAS: Full Analysis Set; PRO: Patientenberichteter Endpunkt	

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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 189						
EORTC-QLQ-C30	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja[b]	niedrig
KEYNOTE 021G	Nicht zutreffend.					

a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine weitere Erhebung der patientenberichteten Endpunkte vorlag. Zusätzlich begründet sich die TPC Survey Population auf der Therapieentscheidung vor Randomisierung, so dass das ITT Prinzip beibehalten wurde.

b: Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 189 wird die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für die hier dargestellten Ergebnisse betrachtet, welche sowohl alle Patienten umfasst, die vor Randomisierung für eine Cisplatin-Therapie ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Deutschen Arzneimittelrichtlinie Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als „Off-Label“ eingesetzt hat.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; FAS: Full Analysis Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention to Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician’s Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

KEYNOTE 189

Die Studie KEYNOTE 189 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist als niedrig einzustufen. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)

Die Einschätzung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den verblindeten Patienten. Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zu Woche 48 lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.11.2017 bei 69,0 % im Pembrolizumab-Arm und bei 57,9 % im Chemotherapie-Arm. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 befindet sich in Anhang 4-G.

Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 189 wird die TPS Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für die hier dargestellten Ergebnisse betrachtet

KEYNOTE 021G

Nicht zutreffend.

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

Ergebnisse für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]
EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	161	70 (43,5)	5,2 [2,3; 9,7]	86	40 (46,5)	4,1 [2,5; 7,0]	1,02 [0,68; 1,52]	0,939
Körperliche Funktion	161	75 (46,6)	5,2 [2,7; 7,8]	86	45 (52,3)	2,9 [2,1; 4,9]	0,84 [0,57; 1,23]	0,369
Rollenfunktion	161	74 (46,0)	3,1 [1,7; 7,8]	86	43 (50,0)	2,7 [1,9; 5,0]	0,90 [0,62; 1,33]	0,605
Emotionale Funktion	161	49 (30,4)	17,7 [8,0; 17,7]	86	30 (34,9)	12,5 [3,6; -]	0,87 [0,55; 1,38]	0,555
Kognitive Funktion	161	73 (45,3)	5,5 [2,5; 7,4]	86	39 (45,3)	3,6 [2,2; 7,2]	0,95 [0,64; 1,42]	0,809
Soziale Funktion	161	87 (54,0)	2,1 [1,6; 4,8]	86	47 (54,7)	1,9 [1,4; 3,4]	0,90 [0,63; 1,30]	0,579

a: Datenschnitt: 08. November 2017

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

d: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Abnahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)

g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in keiner Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (Tabelle 4-72).

Deskriptive Übersicht der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf

Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4-73: Deskriptive Übersicht des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	78
Mittelwert (SD)	60,5 (20,6)	61,6 (20,3)
Median	58,3	62,5
Min, Max	16,7;100	0;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	62,3 (21,5)	65,5 (21,5)
Median	66,7	66,7
Min, Max	8,3;100	0;100
Woche 6		
N[d]	136	65
Mittelwert (SD)	63,6 (22,2)	66,9 (19,6)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	8,3;100
Woche 9		
N[d]	112	61
Mittelwert (SD)	66,7 (19,9)	63,9 (19,2)
Median	66,7	66,7
Min, Max	8,3;100	0;100
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	64 (20,8)	61,4 (20,9)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	16,7;100
Woche 21		
N[d]	94	40
Mittelwert (SD)	66,8 (18,4)	63,8 (23,6)
Median	66,7	66,7
Min, Max	16,7;100	16,7;100
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	67,2 (21,2)	61,9 (19,4)
Median	66,7	58,3
Min, Max	8,3;100	33,3;100

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	66,2 (21)	62,7 (22,1)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	8,3;91,7
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	65,8 (20,9)	61,1 (19,2)
Median	66,7	66,7
Min, Max	16,7;91,7	25;83,3

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

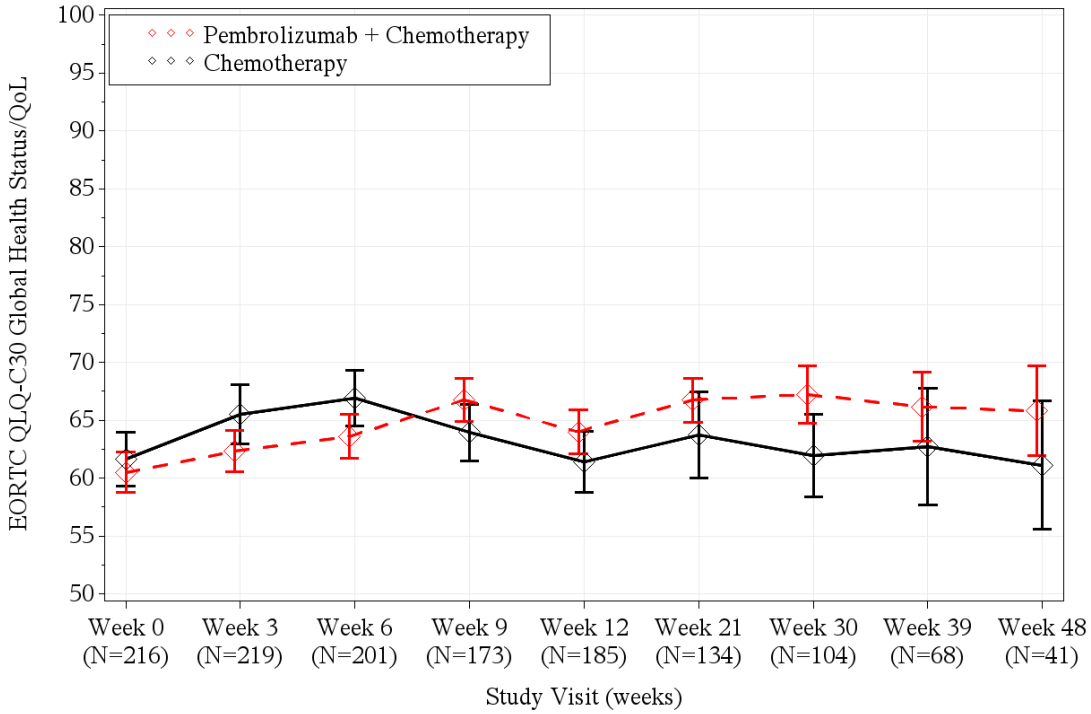


Abbildung 4-42: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Globaler Geusndheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte

zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-73 und Abbildung 4-42). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4-74: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	78
Mittelwert (SD)	73,7 (22,4)	73,6 (23,1)
Median	80	80
Min, Max	6,7;100	6,7;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	71,5 (24,3)	74,2 (24,7)
Median	73,3	80
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	136	65
Mittelwert (SD)	75 (20,7)	77 (20,1)
Median	80	80
Min, Max	6,7;100	20;100
Woche 9		
N[d]	112	61
Mittelwert (SD)	75,4 (20,8)	74,8 (19,8)
Median	80	80
Min, Max	13,3;100	13,3;100
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	74,4 (21)	73,1 (19,3)
Median	80	73,3
Min, Max	13,3;100	20;100
Woche 21		
N[d]	94	40
Mittelwert (SD)	77 (20,5)	71 (21,4)
Median	80	73,3
Min, Max	13,3;100	26,7;100
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	76,1 (20,3)	74,4 (21,9)
Median	80	80
Min, Max	13,3;100	26,7;100

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	74,4 (23,6)	69,5 (25,8)
Median	80	73,3
Min, Max	6,7;100	26,7;100
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	68 (25,2)	74,4 (23,4)
Median	80	83,3
Min, Max	20;100	20;100

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

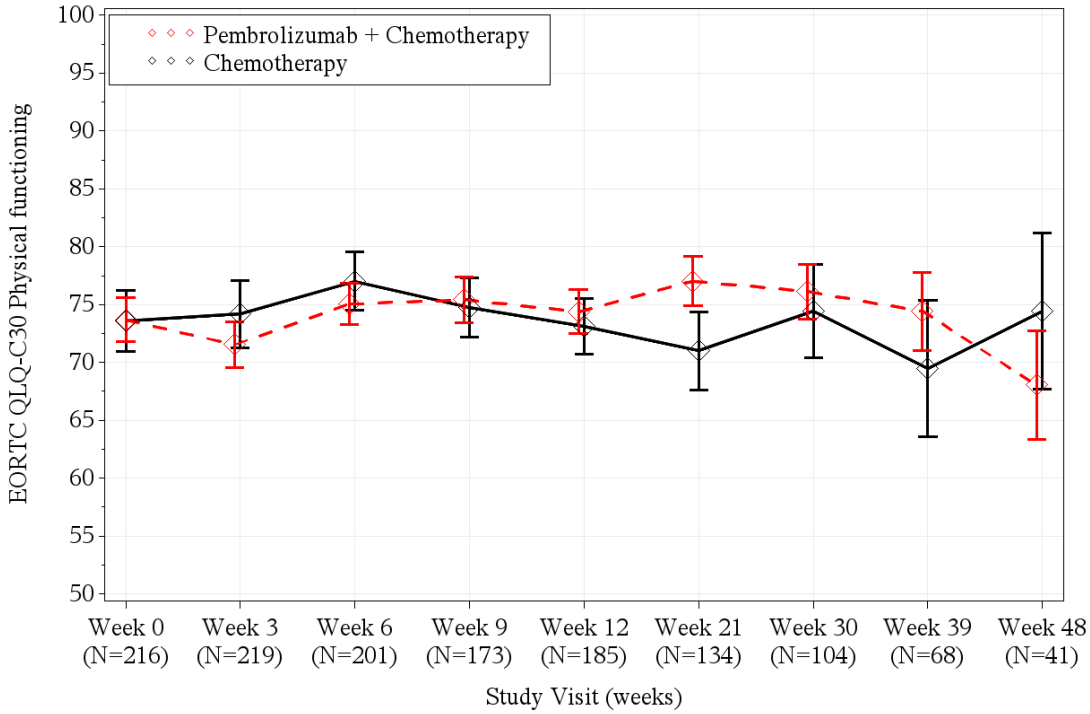


Abbildung 4-43: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte

zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-74 und Abbildung 4-43). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-75: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	78
Mittelwert (SD)	63 (33,1)	64,3 (30,8)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	65 (33,5)	67,6 (32,4)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	136	65
Mittelwert (SD)	67,9 (29)	72,3 (27)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
N[d]	112	61
Mittelwert (SD)	68 (29,8)	67,5 (27,8)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	69,5 (28,6)	64,6 (27,7)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
N[d]	94	40
Mittelwert (SD)	72,7 (29,3)	65,4 (26,5)
Median	83,3	66,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	71,6 (29,8)	67,8 (28)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	16,7;100

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	69,4 (31,1)	64,9 (34,6)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	64,4 (30,8)	69,4 (36,1)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	0;100

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

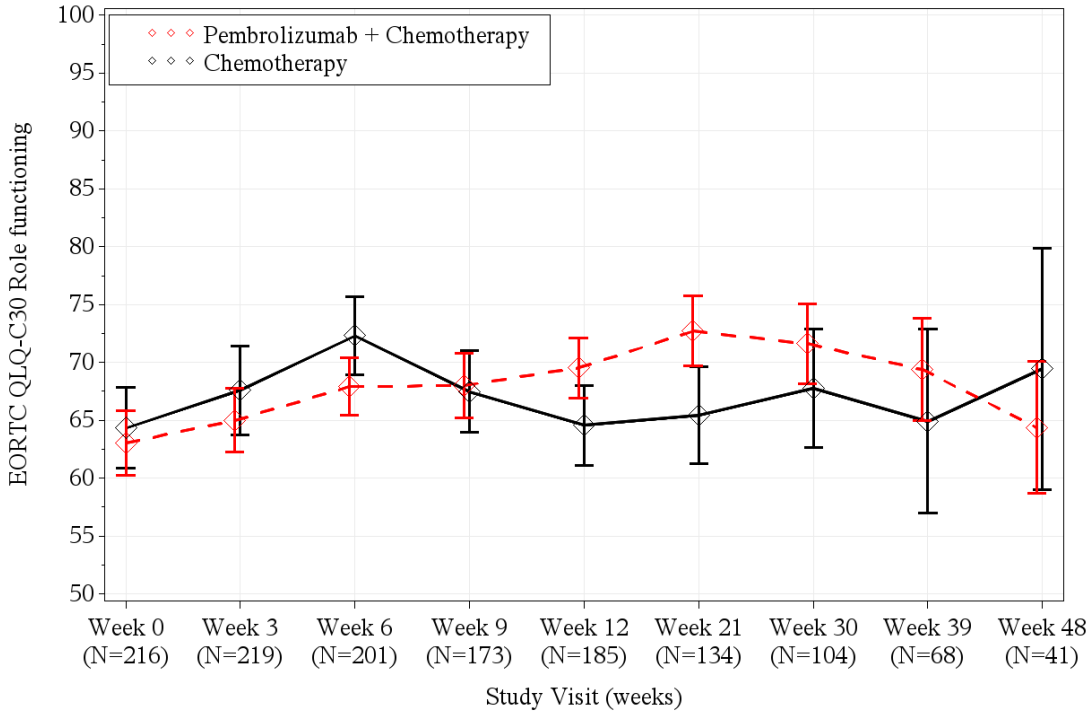


Abbildung 4-44: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 für die Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-

Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-75 und Abbildung 4-44). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-76: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	78
Mittelwert (SD)	69,4 (22,2)	73,7 (20,1)
Median	66,7	75
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	73,6 (24,5)	76,8 (21)
Median	75	83,3
Min, Max	0;100	8,3;100
Woche 6		
N[d]	136	65
Mittelwert (SD)	76,7 (21,7)	78,2 (21,8)
Median	79,2	83,3
Min, Max	0;100	8,3;100
Woche 9		
N[d]	112	61
Mittelwert (SD)	78,2 (20,7)	78,7 (21,1)
Median	83,3	83,3
Min, Max	0;100	16,7;100
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	76,3 (21,6)	75,8 (22,6)
Median	79,2	83,3
Min, Max	0;100	16,7;100
Woche 21		
N[d]	94	40
Mittelwert (SD)	78,5 (21,6)	77,5 (22,5)
Median	83,3	83,3
Min, Max	16,7;100	25;100
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	78,3 (23)	80,3 (20,5)
Median	83,3	83,3
Min, Max	8,3;100	33,3;100

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	71,6 (23,1)	82,9 (19,1)
Median	75	91,7
Min, Max	8,3;100	33,3;100
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	69,8 (26)	77,8 (17,5)
Median	75	79,2
Min, Max	0;100	50;100

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

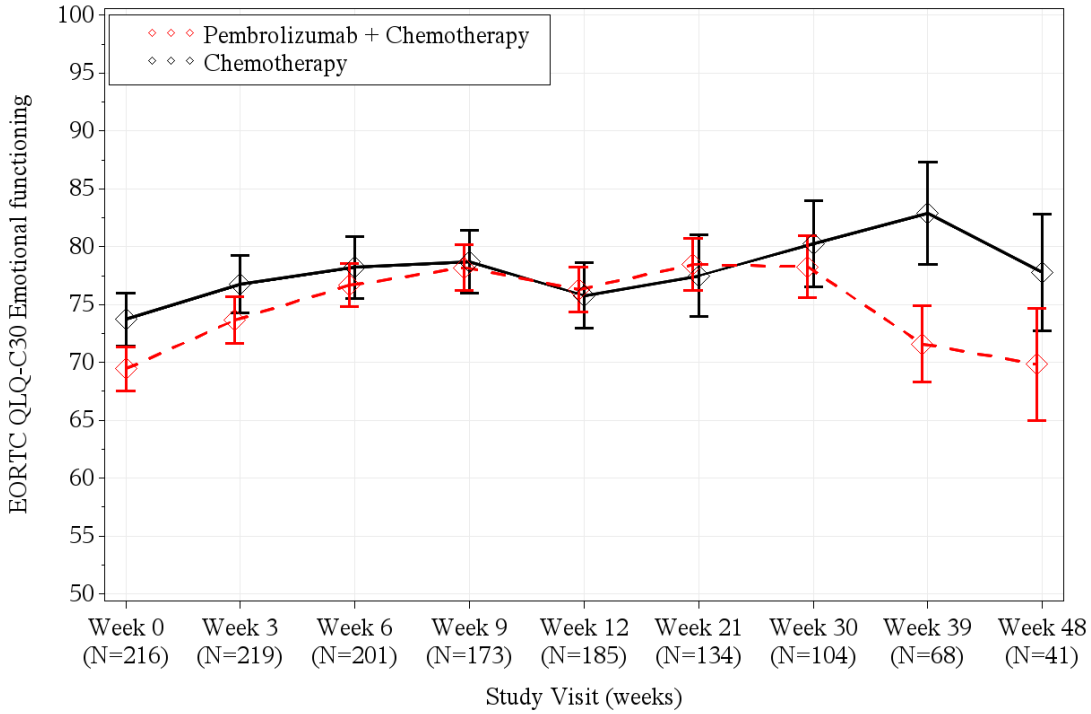


Abbildung 4-45: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte

zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-76 und Abbildung 4-45). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4-77: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	78
Mittelwert (SD)	83,9 (20)	87 (18,3)
Median	83,3	100
Min, Max	16,7;100	33,3;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	82,7 (25)	86,6 (18,4)
Median	100	100
Min, Max	0;100	33,3;100
Woche 6		
N[d]	136	65
Mittelwert (SD)	82,8 (22)	87,2 (17,9)
Median	83,3	100
Min, Max	0;100	33,3;100
Woche 9		
N[d]	112	61
Mittelwert (SD)	85,3 (21,7)	88,5 (15,7)
Median	100	100
Min, Max	0;100	50;100
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	81,8 (22)	83,6 (19,5)
Median	83,3	83,3
Min, Max	0;100	33,3;100
Woche 21		
N[d]	94	40
Mittelwert (SD)	85,3 (21,7)	84,2 (21,3)
Median	100	100
Min, Max	0;100	33,3;100
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	83,3 (19,3)	90 (16,1)
Median	83,3	100
Min, Max	16,7;100	50;100

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	83 (21,1)	84,2 (22,5)
Median	83,3	100
Min, Max	0;100	33,3;100
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	79,3 (21,2)	83,3 (26,6)
Median	83,3	100
Min, Max	16,7;100	16,7;100

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

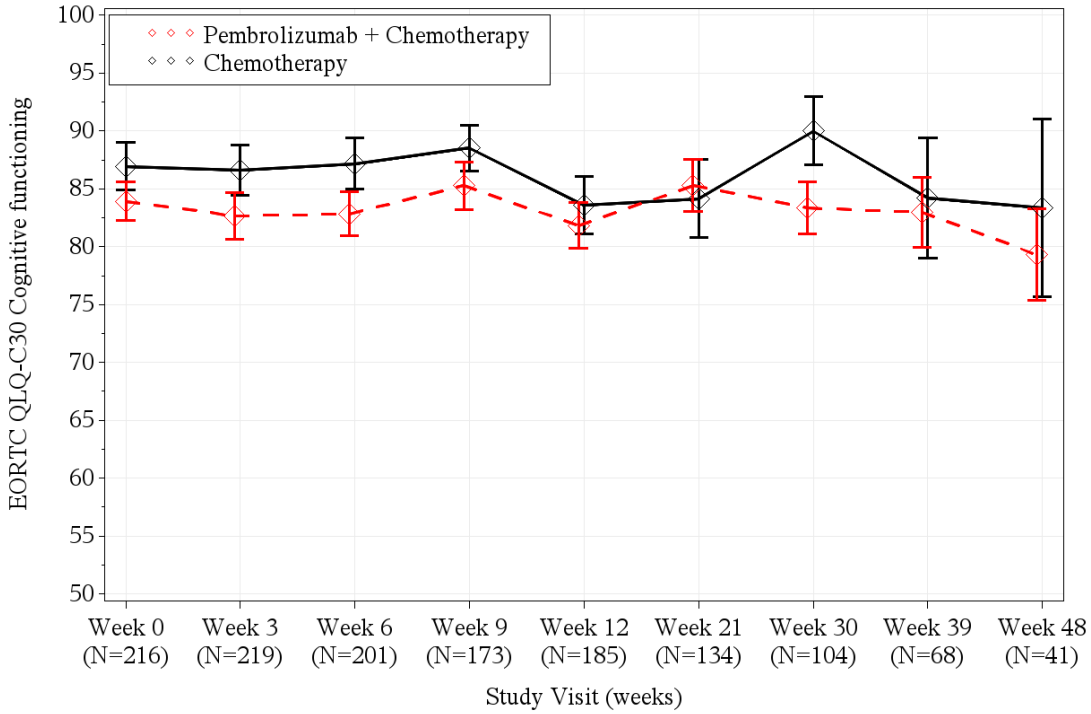


Abbildung 4-46: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte

zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-77 und Abbildung 4-46). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4-78: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	**Studie: KEYNOTE 189[a]**	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 86
Baseline		
N[d]	138	78
Mittelwert (SD)	70,8 (28,6)	75,9 (25,6)
Median	83,3	83,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	148	71
Mittelwert (SD)	71,6 (29,3)	73,2 (30,7)
Median	83,3	83,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	136	65
Mittelwert (SD)	71,3 (28,2)	74,9 (24,1)
Median	66,7	83,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
N[d]	112	61
Mittelwert (SD)	72,3 (26,6)	76,8 (20,2)
Median	66,7	83,3
Min, Max	0;100	33,3;100
Woche 12		
N[d]	122	63
Mittelwert (SD)	71,4 (28,1)	71,2 (24,9)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
N[d]	94	40
Mittelwert (SD)	72,5 (25,7)	72,1 (29,1)
Median	66,7	75
Min, Max	0;100	0;100
Woche 30		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	77,3 (27,4)	73,3 (25,7)
Median	83,3	66,7
Min, Max	0;100	0;100

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 161	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 86
Woche 39		
N[d]	49	19
Mittelwert (SD)	73,5 (29,6)	73,7 (27,4)
Median	83,3	66,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 48		
N[d]	29	12
Mittelwert (SD)	69 (30,8)	73,6 (35,1)
Median	66,7	91,7
Min, Max	0;100	0;100

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

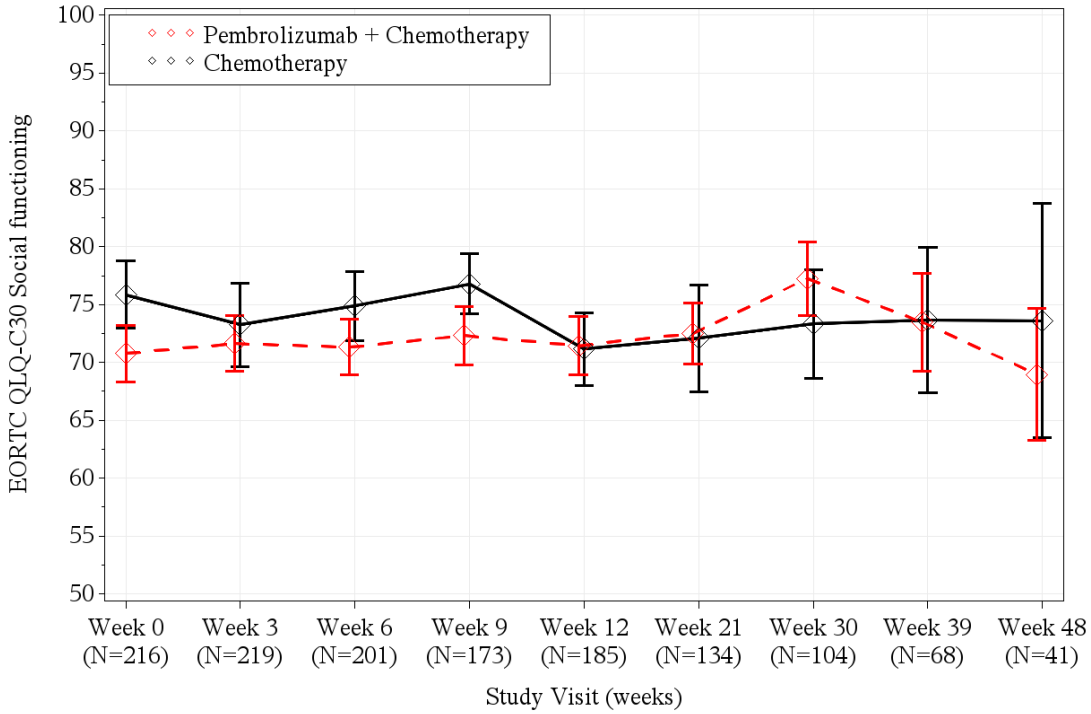


Abbildung 4-47: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-

Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-78 und Abbildung 4-47). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-79 Navigierbare Übersicht der auf Basis der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G ausgewerteten Endpunkte der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Endpunktkategorie	**KEYNOTE 189**	**KEYNOTE 021G**	**Meta-Analyse (KEYNOTE 189/ KEYNOTE 021G)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Tabelle 4-84	Tabelle 4-85	Tabelle 4-100
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Tabelle 4-84	Tabelle 4-85	Tabelle 4-100
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Tabelle 4-84	Tabelle 4-85	Tabelle 4-100
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Tabelle 4-84	Tabelle 4-85	Tabelle 4-100
Spezifische unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT			
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)	Tabelle 4-87	Tabelle 4-91	Tabelle 4-101
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)	Tabelle 4-88	Tabelle 4-92	Tabelle 4-102
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)	Tabelle 4-89	Tabelle 4-93	Tabelle 4-103
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (SOC)	Tabelle 4-90	Tabelle 4-94	Tabelle 4-104
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse			
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	Tabelle 4-95	Tabelle 4-97	Tabelle 4-105
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	Tabelle 4-95	Tabelle 4-97	Tabelle 4-105
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Tabelle 4-95	Tabelle 4-97	Tabelle 4-105
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)	Tabelle 4-96	Tabelle 4-98	Tabelle 4-106
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse			

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 189	Die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Die Sicherheitsanalysen wurden auf Basis der ASaT-Population durchgeführt. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die ASaT-Analyse eingeschlossen. Alle Unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 20.1) kodiert. Dabei wurden alle Unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Alle Unerwünschten Ereignisse wurden über den gesamten Verlauf der Studie monitoriert und gemäß der Leitlinie des Nationalen Krebsinstituts (National Cancer Institute) bezüglich ihrer Schwere klassifiziert (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE, Version 4.0). Darüber hinaus wurden Studienteilnehmer für mind. 30 Tage nach Studienende zur Erfassung möglicher unerwünschter Ereignisse nachverfolgt. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt Ein Unerwünschtes Ereignis war definiert als jegliches unvorhergesehenes medizinisches Ereignis bei einem Studienteilnehmer, ohne dass unbedingt ein kausaler Zusammenhang zwischen dem unerwünschten Ereignis und dem verabreichten Medikament bestand. In diesem Sinne galt ein unerwünschtes Ereignis als ein nachteiliges und unbeabsichtigtes Anzeichen (z. B. abweichende Laborergebnisse), ein Symptom, eine Erkrankung oder die Verschlechterung eines Krankheitszustandes. • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes unerwünschtes Ereignis, unabhängig der Dosierung und ohne notwendigen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation, welches: o zum Tod führte oder o lebensbedrohlich war (der Studienteilnehmer war aus Sicht des Prüfarztes unmittelbar vom Tode bedroht, zu dem Zeitpunkt als es eintrat) oder o zu einer andauernden oder signifikanten Behinderung/Invalidität führte (substantielle Unterbrechung von der Fähigkeit, sein normales Leben weiter zu führen) oder o zu einer Hospitalisierung oder der Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes führte (Hospitalisierung wurde definiert als jegliche Krankenhausbehandlung, unabhängig von der Länge des Krankenhausaufenthaltes) oder o eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war oder o eine neue Krebserkrankung (nicht die in der Studie untersuchte Tumorerkrankung) war oder o mit einer Überdosis assoziiert war (eine Überdosis war definiert als die Einnahme der fünffachen Dosis von Pembrolizumab oder mehr als 20 % der Chemotherapiegabe) oder o als ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis außer Tod, lebensbedrohlich oder ein Krankenhausaufenthalt anzusehen war, wenn das Ereignis den Patienten gefährdete und einen medizinischen

Studie	Operationalisierung
	oder operativen Eingriff notwendig machte, um eines der oben gelisteten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) Der Begriff „Schwer“ wird hierbei benutzt um die Intensität des unerwünschten Ereignisses mithilfe der Einteilung nach CTCAE (Grad 1 bis 5) zu beschreiben. • Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen **Spezifische unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT:** • Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC • Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC **Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI):** • AEOSI gesamt • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) • AEOSI gesamt nach SOC Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) waren in der Studie KEYNOTE 189 a priori definiert als: unerwünschte Ereignisse unbekannter Ätiologie, die zeitlich mit der Therapie assoziiert und übereinstimmend mit einer immunologischen Reaktion sind. Immunologische, serologische und histologische Daten sollten verwendet werden, um die Diagnose eines immunvermittelten Ereignisses zu stützen.
KEYNOTE 021G	Die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Studienmedikation bis zum ersten Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses. Die Sicherheitsanalysen wurden auf Basis der ASaT-Population durchgeführt. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die ASaT-Analyse eingeschlossen. Alle Unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.0) kodiert. Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Alle unerwünschten Ereignisse wurden über den gesamten Verlauf der Studie monitoriert und gemäß der Leitlinie des Nationalen Krebsinstituts (National Cancer Institute) bezüglich ihrer Schwere klassifiziert (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE, Version 4.0). Darüber hinaus wurden Studienteilnehmer für mindestens 30 Tage nach Studienende zur Erfassung möglicher unerwünschter Ereignisse nachverfolgt. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jegliches unvorhergesehenes medizinisches Ereignis bei einem Studienteilnehmer, ohne dass unbedingt ein kausaler Zusammenhang zwischen dem unerwünschten Ereignis und dem verabreichten Medikament bestand. In diesem Sinne galt ein unerwünschtes Ereignis als ein nachteiliges und unbeabsichtigtes Anzeichen (z. B. abweichende Laborergebnisse), ein Symptom, eine Erkrankung oder die Verschlechterung eines Krankheitszustandes.

Studie	Operationalisierung
	• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes unerwünschtes Ereignis, unabhängig der Dosierung und ohne notwendigen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation, welches: o zum Tod führte oder o lebensbedrohlich war (der Studienteilnehmer war aus Sicht des Prüfarztes unmittelbar vom Tode bedroht, zu dem Zeitpunkt als es eintrat) oder o zu einer andauernden oder signifikanten Behinderung/Invalidität führte (substantielle Unterbrechung von der Fähigkeit, sein normales Leben weiter zu führen) oder o zu einer Hospitalisierung oder der Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes führte (Hospitalisierung wurde definiert als jegliche Krankenhausbehandlung, unabhängig von der Länge des Krankenhausaufenthaltes) oder o eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war oder o eine neue Krebserkrankung (nicht die in der Studie untersuchte Tumorerkrankung) war oder o mit einer Überdosis assoziiert war (eine Überdosis war definiert als die Einnahme der fünffachen Dosis von Pembrolizumab oder mehr als 20 % der Chemotherapiegabe) oder o als ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis außer Tod, lebensbedrohlich oder ein Krankenhausaufenthalt anzusehen war, wenn das Ereignis den Patienten gefährdete und einen medizinischen oder operativen Eingriff notwendig machte, um eines der oben gelisteten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) Der Begriff „Schwer“ wird hierbei benutzt um die Intensität des unerwünschten Ereignisses mithilfe der Einteilung nach CTCAE (Grad 1 bis 5) zu beschreiben. • Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen **<u>Spezifische unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT:</u>** • Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC • Therapieabbruch wegen nach SOC **<u>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI):</u>** • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse • Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse waren in der Studie KEYNOTE 021G a priori definiert als: unerwünschte Ereignisse unbekannter Ätiologie, die zeitlich mit der Therapie assoziiert und übereinstimmend mit einer immunologischen Reaktion sind. Immunologische, serologische und histologische Daten sollten verwendet werden, um die Diagnose eines immunvermittelten Ereignisses zu stützen.

AEOSI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 189	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja[b]	niedrig
KEYNOTE 21G	niedrig	nein	ja[a]	ja	ja[b]	niedrig

a: ASaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie KEYNOTE 021G weicht die ASaT-Population im Pembrolizumab-Arm nicht von der ITT-Population ab, in beiden Studienarmen liegt der Unterschied bei jeweils einem Patienten (ITT-Population: 60 vs. 63, ASaT-Population: 59 vs. 62).

b: Aus der Studienpopulation der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G wird die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für die hier dargestellten Ergebnisse betrachtet, welche sowohl alle Patienten umfasst, die vor Randomisierung für eine Cisplatin-Therapie ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Deutschen Arzneimittelrichtlinie Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als „Off-Label" eingesetzt hat.

ASaT: All Subjects as Treated, ITT: Intention to Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

KEYNOTE 189

Die Studie KEYNOTE 189 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie und das Verzerrungspotential auf Studienebene ist als niedrig einzustufen. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

Unerwünschte Ereignisse

Für die Analyse der Endpunkte in der Kategorie Unerwünschte Ereignisse wurden alle Ereignisse einschließlich einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 30 Tagen für Unerwünschte Ereignisse bzw. von bis zu 90 Tagen für schwerwiegende unerwünschten Ereignissen von allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, berücksichtigt. Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 189 wird die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für die hier dargestellten Ergebnisse auf Basis der TPC Survey Population betrachtet. Die Entscheidung der Prüfärzte wurde vor Randomisierung abgefragt, sodass die Randomisierungssequenz für die Auswertungen erhalten bleibt. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Tabelle 4-82: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 189[a]	**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie**[b]	**Platinbasierte Chemotherapie**[b]	**Total**
Behandlungsdauer (in Monaten)[c]			
N[g]	161	87	248
Median [Min; Max]	6,1 [0,0; 19,6]	4,2 [0,0; 17,3]	5,6 [0,0; 19,6]
Mittelwert (SD)	6,9 (4,6)	5,5 (4,4)	6,4 (4,6)
Beobachtungsdauer			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[d]			
N[g]	161	87	248
Median [Min; Max]	9,0 [0,6; 22,6]	5,8 [0,7; 20,3]	7,8 [0,6; 22,6]
Mittelwert (SD)	9,5 (4,9)	7,6 (4,7)	8,8 (4,9)
Gesamtüberleben[e]			
N[h]	162	88	250
Median [Min; Max]	10,1 [0,6; 19,6]	9,8 [0,7; 19,8]	10,1 [0,6; 19,8]
Mittelwert (SD)	10,4 (4,3)	9,6 (4,7)	10,1 (4,5)
Nachbeobachtungszeit[f]			
N[h]	162	88	250
Median [Min; Max]	10,2 [0,6; 20,1]	9,9 [0,7; 20,0]	10,1 [0,6; 20,1]
Mittelwert (SD)	10,6 (4,4)	9,6 (4,7)	10,2 (4,5)

a: Datenschnitt: 08. November 2017

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Berechnung ab dem Zeitpunkt der ersten bis zur letzten Dosis. Bei den Therapiewechslern vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wurden die Dosierungen nach dem Therapiewechsel nicht berücksichtigt.

d: Berechnung ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis bis zum Tod/ Zeitpunkt der letzten Dosis + 90 Tage/ Zeitpunkt des Therapiewechsels vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab

e: Berechnung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod/ Zeitpunkt des letztes Kontaktes/ Zeitpunkt des Datenschnitt

f: Berechnung seit der Zeit der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes oder des Datenschnitts

g: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

h: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

ASaT: All Subjects as Treated; ITT: Intention to treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer der Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse war unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie mit 9,5 Monaten (SD: 4,9) länger im Vergleich zum platinbasierten Chemotherapie-Arm (7,6 Monate; SD: 4,7). Auch die mediane Behandlungsdauer war unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie mit 9,0 Monaten länger als im platinbasierten Chemotherapie-Arm mit 5,8 Monaten (Tabelle 4-82).

Die Einteilung in Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse wurde nach klar definierten Richtlinien vorgenommen, womit eine objektive Auswertung gewährleistet wird.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für alle in den Endpunktkategorien Unerwünschte Ereignisse, Spezifische unerwünschte Ereignisse nach SOC und Preferred Term (PT) und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) enthaltenen Endpunkte als niedrig zu betrachten.

KEYNOTE 021G

Die Kohorte G entstammt der Studie KEYNOTE 021. Diese ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-II-Zulassungsstudie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin) im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin).

Unerwünschte Ereignisse

Für die Analyse der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse wurden alle Ereignisse einschließlich einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 30 Tagen bei Unerwünschten Ereignissen gesamt und von bis zu 90 Tagen bei Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, berücksichtigt. Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 21G wird die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für die hier dargestellten Ergebnisse auf Basis der TPC Survey Population betrachtet. Die Entscheidung der Prüfärzte wurde vor Randomisierung abgefragt, sodass die Randomisierungssequenz für die Auswertungen erhalten bleibt. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Tabelle 4-83: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 021G[a]	**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]**	**Platinbasierte Chemotherapie[b]**	**Total**
Behandlungsdauer (in Monaten)[c]			
N[g]	19	19	38
Median [Min; Max]	10,1 [0,7; 22,6]	3,4 [0,0; 25,0]	7,8 [0,0; 25,0]
Mittelwert (SD)	10,5 (6,4)	6,2 (7,4)	8,4 (7,2)
Beobachtungsdauer			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[d]			
N[g]	19	19	38
Median [Min; Max]	13,0 [1,8; 25,5]	4,5 [0,7; 27,9]	10,7 [0,7; 27,9]
Mittelwert (SD)	13,3 (6,7)	8,1 (8,0)	10,7 (7,7)
Gesamtüberleben[e]			
N[h]	20	20	40
Median [Min; Max]	20,1 [1,1; 29,0]	13,3 [0,3; 26,5]	17,3 [0,3; 29,0]
Mittelwert (SD)	17,2 (7,9)	13,4 (9,2)	15,3 (8,7)
Nachbeobachtungszeit[f]			
N[h]	20	20	40
Median [Min; Max]	20,1 [1,1; 29,0]	15,3 [0,8; 28,8]	18,0 [0,8; 29,0]
Mittelwert (SD)	17,3 (7,9)	14,7 (9,1)	16,0 (8,5)

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Berechnung ab dem Zeitpunkt der ersten bis zur letzten Dosis. Bei den Therapiewechslern vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wurden die Dosierungen nach dem Therapiewechsel nicht berücksichtigt.
d: Berechnung ab dem Zeitpunkt der ersten Dosierung bis zum Tod/ Zeitpunkt der letzten Dosierung + 90 Tage/ Zeitpunkt des Therapiewechsels vom Kontroll- in den Interventionsarm
e: Berechnung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod/ Zeitpunkt des letztes Kontaktes/ Zeitpunkt des Datenschnitt
f: Berechnung seit der Zeit der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes oder des Datenschnitts
g: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
h: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]	Platinbasierte Chemotherapie[b]	Total
ASaT: All Subjects as Treated; ITT: Intention to treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score			

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer der Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse war unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie mit 13,3 Monaten (SD: 6,7) länger im Vergleich zum platinbasierten Chemotherapie-Arm (8,1 Monate; SD: 8,0). Auch die mediane Behandlungsdauer war unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie mit 13,0 Monaten nahezu dreifach so lang wie im platinbasierten Chemotherapie-Arm mit 4,5 Monaten (Tabelle 4-83).

Die Einteilung in Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse wurde nach klar definierten Richtlinien vorgenommen womit eine objektive Auswertung gewährleistet wird.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für alle in den Endpunktkategorien Unerwünschte Ereignisse, Spezifische unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) enthaltenen Endpunkte als niedrig zu betrachten.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	161	161 (100,0)	0,4 [0,3; 0,6]	87	85 (97,7)	0,4 [0,3; 0,6]	1,04 [0,80; 1,35]	0,771
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	161	67 (41,6)	66,0 [31,1; -]	87	45 (51,7)	29,4 [16,0; 58,0]	0,72 [0,49; 1,06]	0,093
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	161	96 (59,6)	17,0 [12,0; 25,0]	87	64 (73,6)	14,6 [9,1; 17,7]	0,75 [0,54; 1,02]	0,071
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	161	38 (23,6)	70,7 [69,6; 77,7]	87	13 (14,9)	79,7 [-; -]	1,21 [0,64; 2,28]	0,561

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score								

Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierende, nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 1,04 (95 %-KI: [0,80; 1,35]; p = 0,771) (Tabelle 4-84 und Abbildung 4-48). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Die mediane Behandlungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie betrug 6,1 Monate und unter platinbasierter Chemotherapie 4,2 Monate. Fast jeder Patient erfuhr im Laufe der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis (100 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vs. 97,7 % unter platinbasierter Chemotherapie).

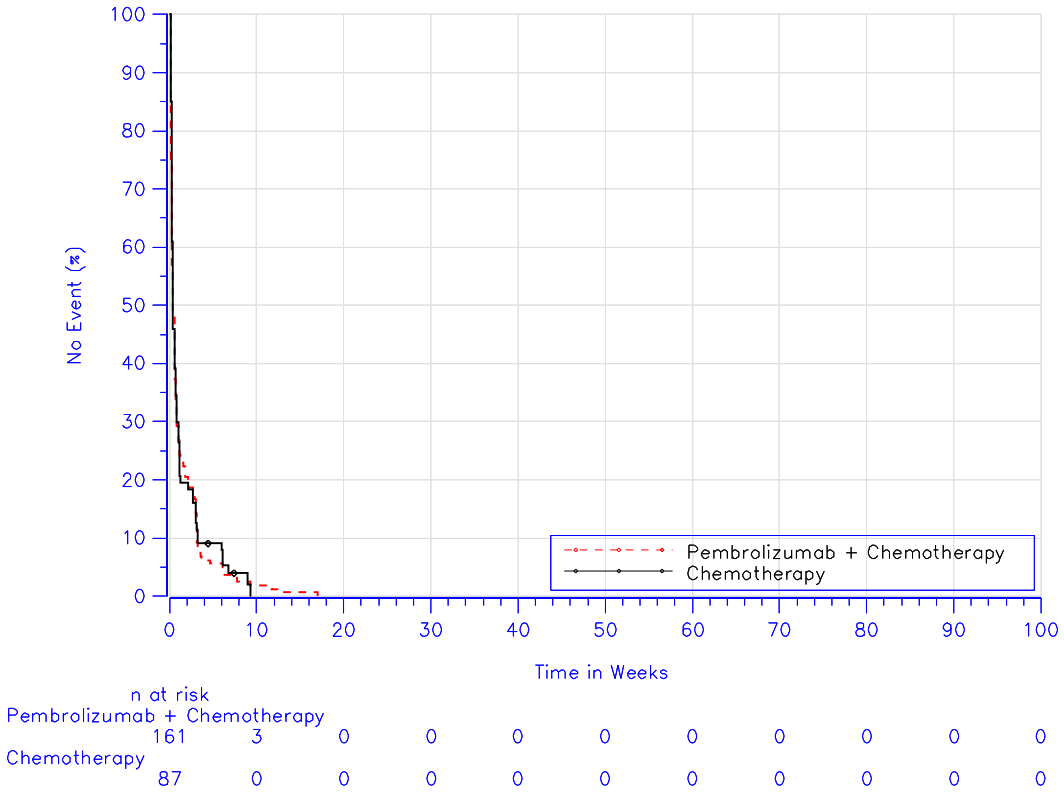
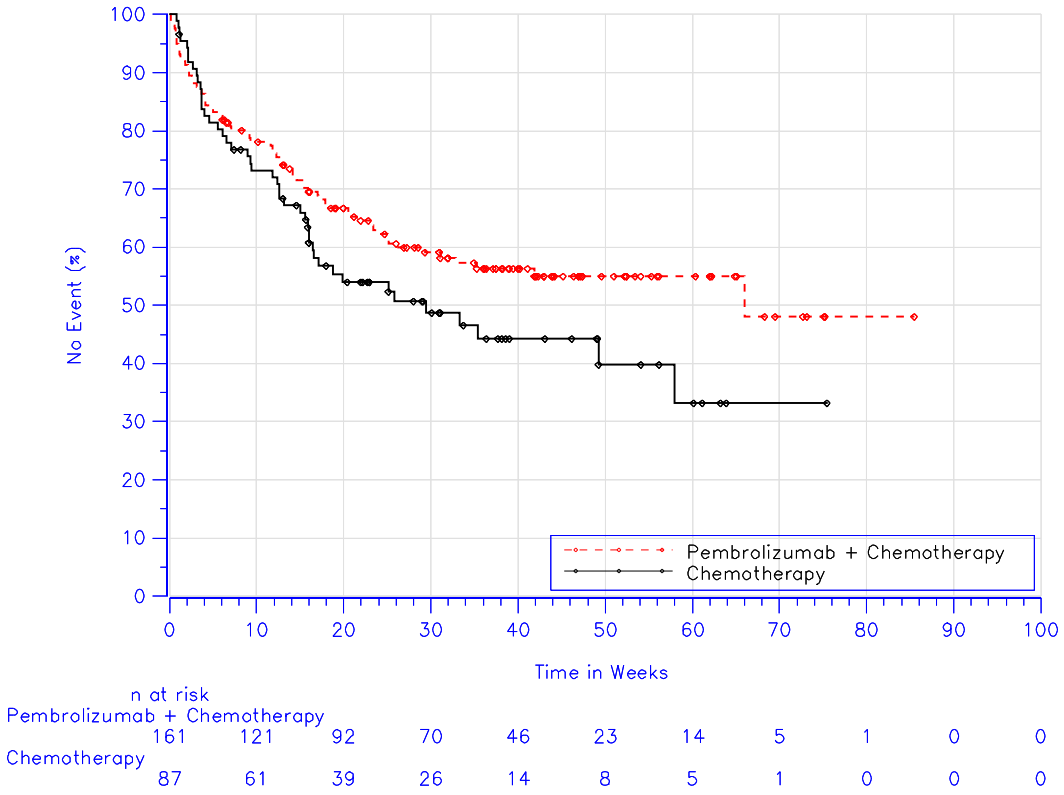


Abbildung 4-48: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 08.11.2017)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,72 (95 %-KI: [0,49; 1,06]; p = 0,093) (Tabelle 4-84 und Abbildung 4-49). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist statistisch nicht signifikant. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der TPS Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie seltener auf (41,6 %) im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (51,7 %).

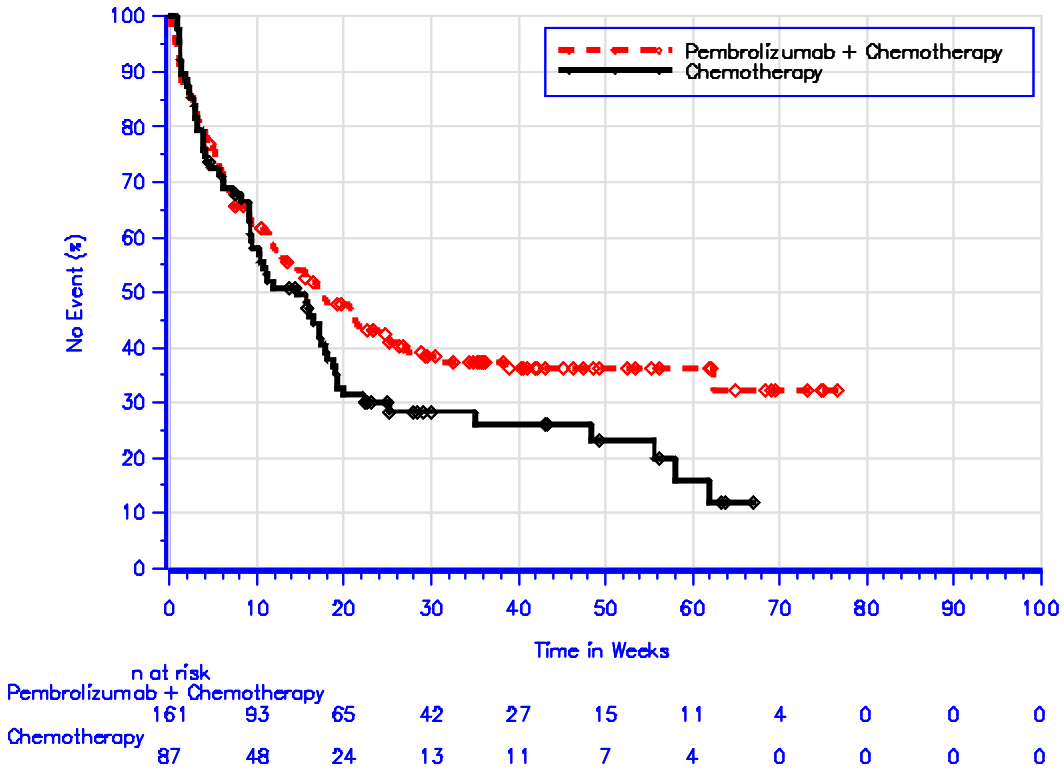


Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-49: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08.11.2017)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierenden, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,75 (95 %-KI: [0,54; 1,02]; p = 0,071) (Tabelle 4-84 und Abbildung 4-50). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie seltener auf (59,6 %) im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (73,6 %).

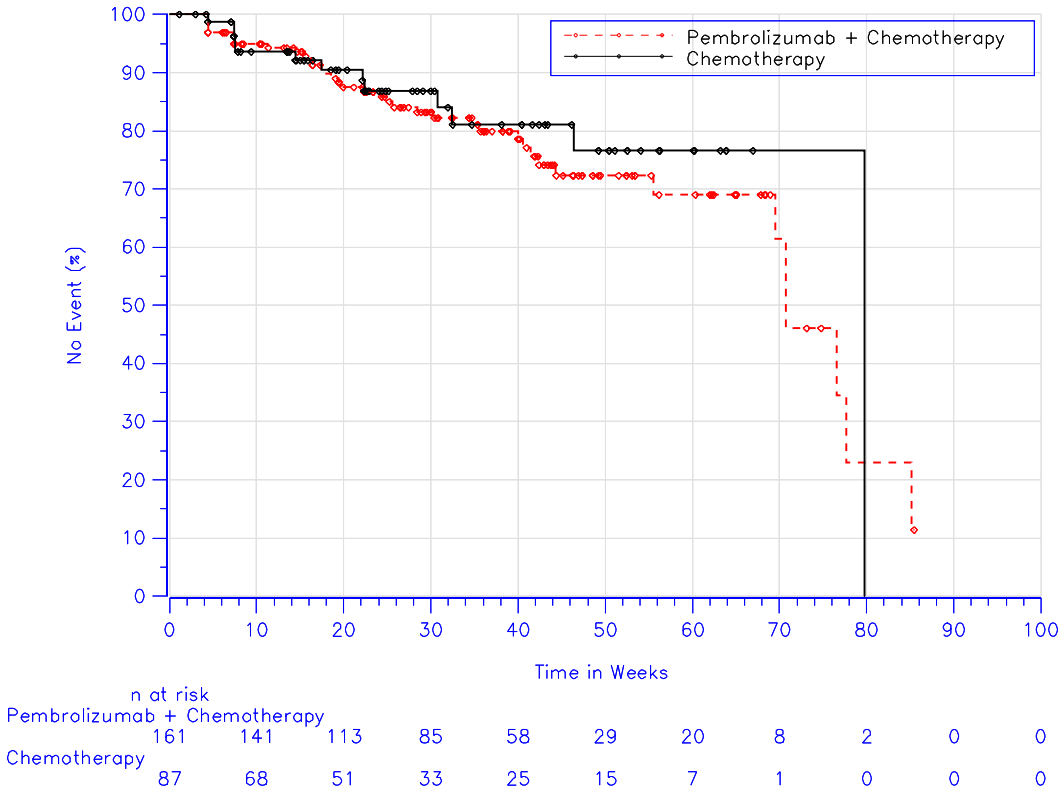


Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-50: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08.11.2017)

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 1,21 (95 %-KI: [0,64; 2,28]; p = 0,561) (Tabelle 4-84 und Abbildung 4-51). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschten Ereignissen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen traten in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189 unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie häufiger auf (23,6 %) im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (14,9 %).



Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-51: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08.11.2017)

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 21G mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	19	19 (100,0)	0,6 [0,3; 1,3]	19	18 (94,7)	0,4 [0,3; 1,1]	1,10 [0,57; 2,10]	0,777
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	19	11 (57,9)	53,3 [32,7; 68,7]	19	7 (36,8)	Nicht erreicht [12,0; -]	1,37 [0,53; 3,57]	0,514
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	19	12 (63,2)	35,6 [12,0; 74,4]	19	10 (52,6)	13,0 [3,1; -]	0,68 [0,28; 1,65]	0,398

Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	19	3 (15,8)	Nicht erreicht [51,3; -]	19	4 (21,1)	Nicht erreicht [16,1; -]	0,48 [0,10; 2,16]	0,336

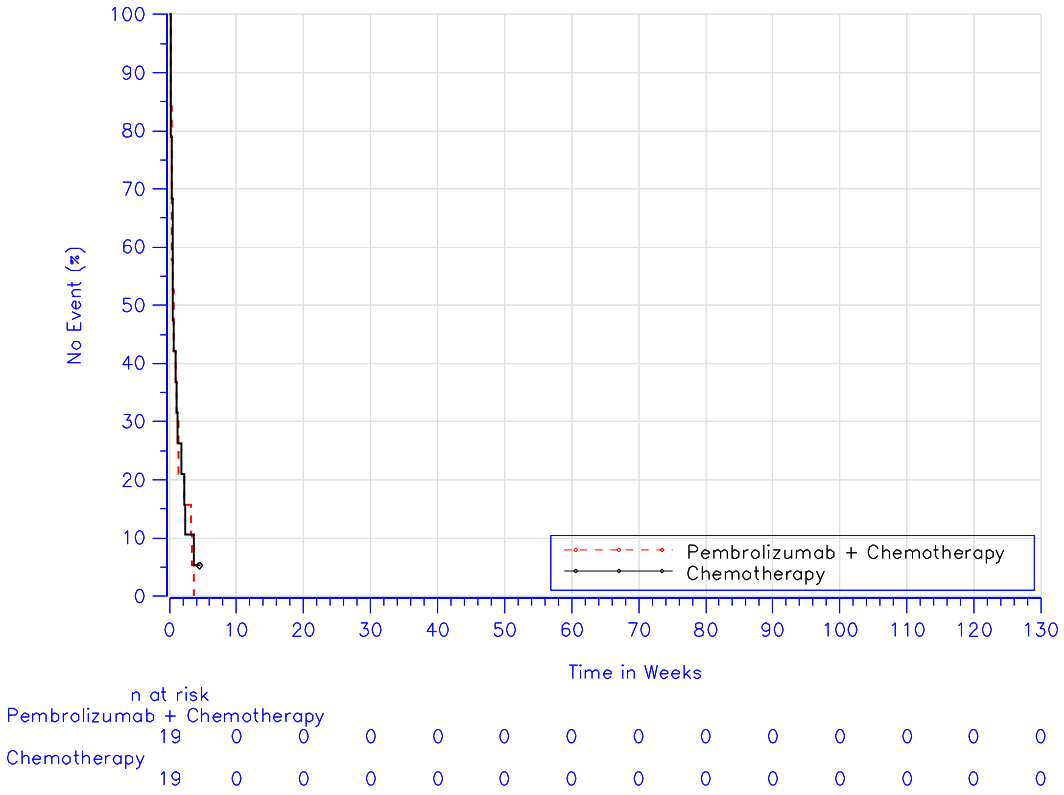
a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer] zeigt sich in der Studie KEYNOTE 21G für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierenden, nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 1,10 (95 %-KI: [0,57; 2,10]; p = 0,777) (Tabelle 4-85).

Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Die mediane Behandlungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie betrug 10,1 Monate und unter platinbasierter Chemotherapie 3,4 Monate. Fast jeder Patient erfuhr im Laufe der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis (100 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie vs. 94,7 % unter platinbasierter Chemotherapie).

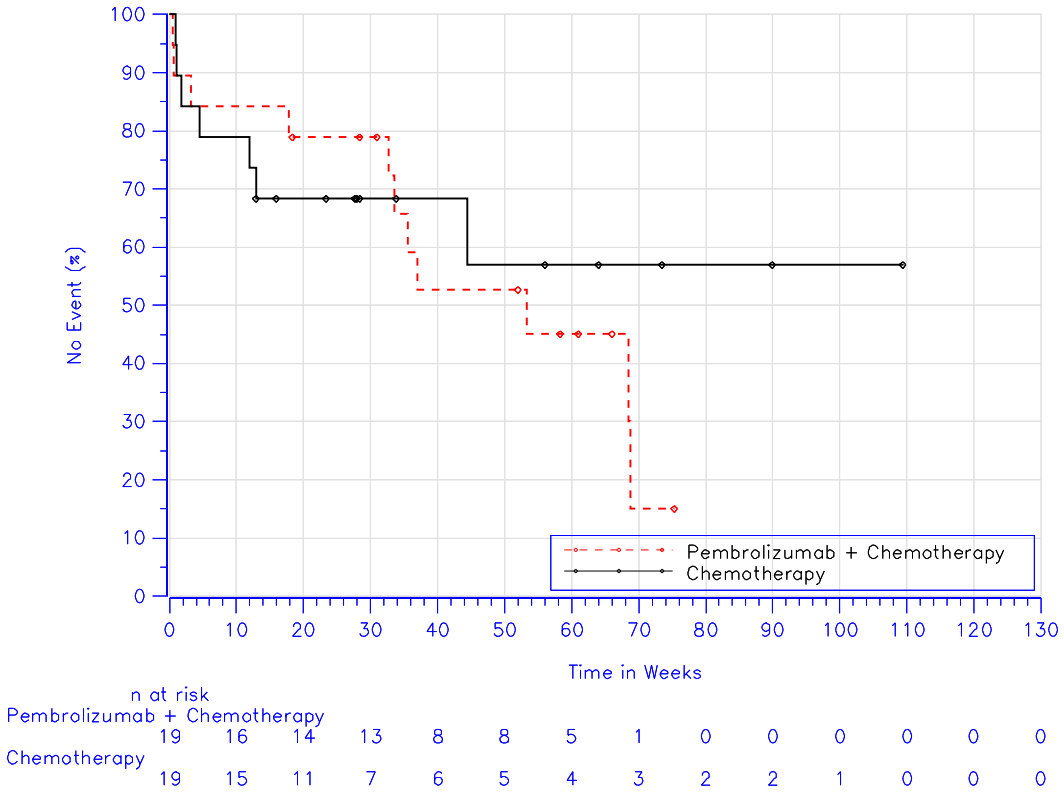


Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-52: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 021G (Datenschnitt: 31.05.2017)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 21G für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 1,37 (95 %-KI: [0,53; 3,57]; p = 0,514) (Tabelle 4-85 und Abbildung 4-53). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 21G unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei 11 Patienten (57,9 %) im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie bei 7 Patienten (36,8 %) auf.

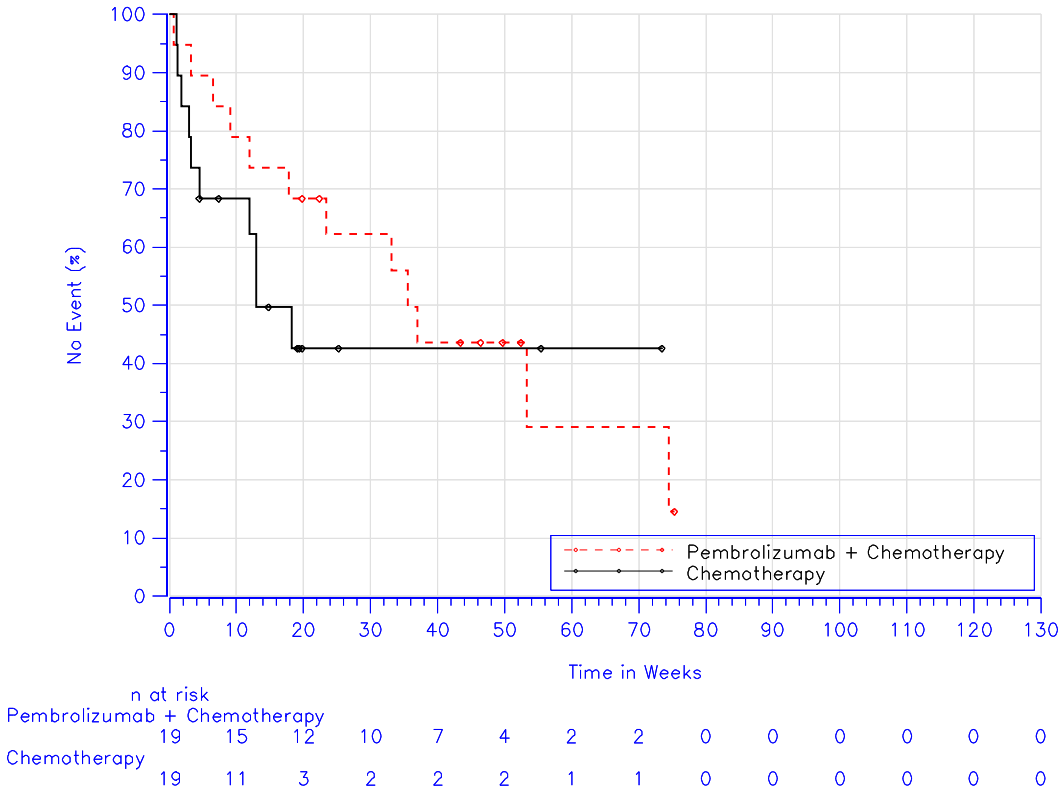


Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-53: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 021G (Datenschnitt: 31.05.2017)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 21G für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierenden, nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,68 (95 %-KI: [0,28; 1,65]; p = 0,398) (Tabelle 4-85 und Abbildung 4-54). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei 12 Patienten (63,2 %) im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie bei 10 Patienten (52,6 %) auf.

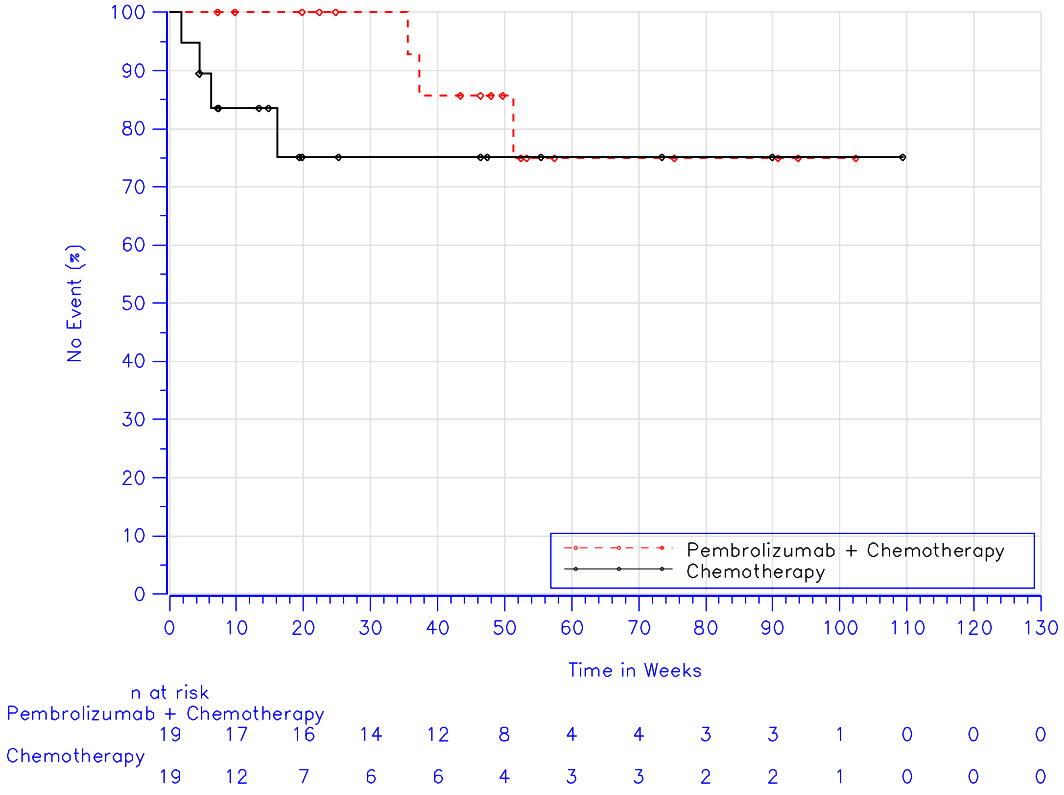


Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-54: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 021G (Datenschnitt: 31.05.2017)

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 021G für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,48 (95 %-KI: [0,10; 2,16]; p = 0,336) (Tabelle 4-85 und Abbildung 4-55). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschten Ereignissen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen traten in der TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in der Studie KEYNOTE 021G unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei 3 Patienten (15,8 %) im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie bei 4 Patienten (21,1 %) auf.



Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-55: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 021G (Datenschnitt: 31.05.2017)

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) für die Endpunktkategorie Spezifische unerwünschte Ereignisse (SOC)

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) und Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen jeweils gegliedert nach Systemorganklassen (SOC) dargestellt. Die Systematik zur Darstellung richtet sich hierbei nach dem in Tabelle 4-86 beschriebenen Vorgehen.

Tabelle 4-86: Systematik zur Darstellung der spezifischen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT

Kategorie	**Darstellung der SOC (Kriterium)**	**Darstellung Kaplan-Meier Kurve der SOC (Kriterium)**	**Darstellung von PT (Kriterien)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Inzidenz ≥ 0 %	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT ≥10 % in einem der Behandlungsarme
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Inzidenz ≥ 0 %	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT ≥1 % in einem der Behandlungsarme
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Inzidenz ≥ 0 %	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT ≥2 % in einem der Behandlungsarme
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Inzidenz ≥ 0 %	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT ≥1 % in einem der Behandlungsarme
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Term			

Spezifische unerwünschte Ereignisse gegliedert nach Systemorganklassen (SOC) der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt gegliedert nach SOC dargestellt.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189

Studie: KEYNOTE 189[a]	**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	161	98 (60,9)	12,3 [7,7; 15,6]	87	53 (60,9)	11,1 [9,0; 17,3]	1,00 [0,72; 1,40]	1,000
Herzerkrankungen	161	17 (10,6)	Nicht erreicht [-; -]	87	7 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,49; 2,83]	0,722
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	161	22 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	87	8 (9,2)	Nicht erreicht [60,1; -]	1,32 [0,59; 2,98]	0,497
Endokrine Erkrankungen	161	14 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	87	5 (5,7)	72,3 [-; -]	1,24 [0,44; 3,44]	0,683
Augenerkrankungen	161	40 (24,8)	Nicht erreicht [-; -]	87	17 (19,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,61; 1,89]	0,818
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	161	129 (80,1)	2,3 [0,9; 3,3]	87	67 (77,0)	0,7 [0,4; 3,3]	0,92 [0,69; 1,24]	0,596
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	161	123 (76,4)	5,3 [3,3; 8,9]	87	64 (73,6)	6,3 [3,3; 11,0]	1,00 [0,74; 1,35]	0,986
Leber- und Gallenerkrankungen	161	8 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	2 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,75 [0,37; 8,28]	0,480
Erkrankungen des Immunsystems	161	6 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	161	85 (52,8)	27,1 [21,1; 38,0]	87	49 (56,3)	21,3 [12,9; 30,4]	0,78 [0,55; 1,12]	0,179
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	161	12 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	87	7 (8,0)	Nicht erreicht [58,0; -]	0,80 [0,32; 2,04]	0,643
Untersuchungen	161	66 (41,0)	43,1 [27,1; -]	87	36 (41,4)	24,6 [18,1; -]	0,81 [0,54; 1,22]	0,308
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	161	86 (53,4)	25,3 [13,0; 37,0]	87	42 (48,3)	20,9 [12,0; -]	1,03 [0,71; 1,48]	0,890
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	161	61 (37,9)	53,7 [39,1; -]	87	34 (39,1)	52,4 [20,1; 69,6]	0,86 [0,56; 1,31]	0,478

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	161	10 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	87	4 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,40; 4,03]	0,693
Erkrankungen des Nervensystems	161	78 (48,4)	27,3 [15,9; -]	87	39 (44,8)	23,1 [13,0; -]	1,00 [0,68; 1,48]	0,984
Produkt-assoziierte Probleme	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	161	27 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	87	14 (16,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,52; 1,88]	0,960
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	161	22 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	87	13 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,40; 1,59]	0,525
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	161	5 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	87	3 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,18; 3,16]	0,696
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	161	81 (50,3)	21,3 [16,1; 58,6]	87	50 (57,5)	17,1 [10,0; 35,1]	0,83 [0,58; 1,18]	0,295
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	161	75 (46,6)	36,3 [21,3; -]	87	34 (39,1)	Nicht erreicht [16,6; -]	1,13 [0,76; 1,70]	0,545
Gefäßerkrankungen	161	24 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	87	12 (13,8)	Nicht erreicht [57,6; -]	1,04 [0,52; 2,07]	0,922

a: Datenschnitt: 08. November 2017

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 189 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-87).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gegliedert nach Systemorganklassen (SOC) der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189

Studie: KEYNOTE 189[a]	**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	161	20 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	87	9 (10,3)	Nicht erreicht [61,9; -]	1,12 [0,51; 2,46]	0,787
Herzerkrankungen	161	7 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	87	4 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,25; 2,98]	0,825
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	161	2 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	161	12 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	87	7 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,33; 2,16]	0,730
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	161	10 (6,2)	Nicht erreicht [80,9; -]	87	4 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,35; 3,70]	0,831
Leber- und Gallenerkrankungen	161	5 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	161	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	161	25 (15,5)	Nicht erreicht [67,1; -]	87	14 (16,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,43; 1,62]	0,596
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	161	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	87	2 (2,3)	Nicht erreicht [58,0; -]	0,23 [0,02; 2,54]	0,230
Untersuchungen	161	4 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	87	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,89 [0,21; 16,94]	0,570
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	161	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	87	4 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,13 [0,01; 1,17]	0,068
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	161	3 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	87	2 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,13; 4,69]	0,789
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	161	4 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	87	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,12 [0,24; 19,00]	0,501
Erkrankungen des Nervensystems	161	4 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	87	4 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,49 [0,12; 1,96]	0,312

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Produkt-assoziierte Probleme	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	161	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	161	6 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	87	3 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,26; 4,14]	0,962
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	161	9 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	87	10 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,18; 1,10]	0,080
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	2 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	161	3 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	87	2 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,12; 4,47]	0,748

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 189 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-88).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189

Studie: KEYNOTE 189[a]	**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	161	48 (29,8)	Nicht erreicht [66,0; -]	87	30 (34,5)	61,9 [24,1; -]	0,80 [0,51; 1,26]	0,335
Herzerkrankungen	161	10 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	87	4 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,38; 3,84]	0,755
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	161	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	161	2 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	161	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	161	17 (10,6)	Nicht erreicht [73,1; -]	87	7 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,48; 2,81]	0,741
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	161	19 (11,8)	Nicht erreicht [76,1; -]	87	9 (10,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,42; 2,12]	0,896
Leber- und Gallenerkrankungen	161	3 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	161	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	161	24 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	87	15 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,38; 1,41]	0,350
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	161	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	87	2 (2,3)	Nicht erreicht [58,0; -]	0,21 [0,02; 2,33]	0,203
Untersuchungen	161	12 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	87	10 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,24; 1,31]	0,185
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	161	12 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	87	11 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,53 [0,23; 1,20]	0,126
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	161	5 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	87	4 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,16; 2,30]	0,470
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	161	5 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	161	5 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	87	2 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,23; 6,19]	0,830
Produkt-assoziierte Probleme	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Psychiatrische Erkrankungen	161	2 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	87	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,08; 10,26]	0,950
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	161	6 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	87	2 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,53 [0,31; 7,56]	0,605
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	161	12 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	87	13 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,20; 0,98]	0,045
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	161	2 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	87	3 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,27 [0,04; 1,60]	0,147
Gefäßerkrankungen	161	6 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	87	3 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,25; 4,04]	0,989

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 189 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-89).

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189

Studie: KEYNOTE 189[a]	**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	161	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	161	4 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	87	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,95 [0,22; 17,44]	0,551
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	161	2 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	161	3 (1,9)	Nicht erreicht [70,7; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	161	6 (3,7)	85,1 [69,6; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	161	3 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	161	5 (3,1)	Nicht erreicht [70,7; -]	87	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,94 [0,22; 16,88]	0,549
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	161	5 (3,1)	Nicht erreicht [76,6; -]	87	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,80 [0,20; 16,13]	0,599
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	3 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Psychiatrische Erkrankungen	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	161	6 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	87	2 (2,3)	79,7 [-; -]	1,47 [0,30; 7,30]	0,636
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	161	5 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	87	3 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,18; 3,16]	0,698
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 189 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-90).

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) für die Endpunktkategorie Spezifische unerwünschte Ereignisse (SOC)

Für die Systemorganklassen, bei denen statistische Signifikanz erreicht wurde, wird die Häufigkeit der Ereignisse auf Ebene der PT beschrieben. Ebenfalls werden Kaplan-Meier-Kurven für Ereignisse mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie ergänzt.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G

Studie: KEYNOTE 021G[a]	**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19	9 (47,4)	33,1 [9,1; -]	19	12 (63,2)	6,1 [3,6; -]	0,51 [0,21; 1,23]	0,133
Herzerkrankungen	19	3 (15,8)	Nicht erreicht [-; -]	19	2 (10,5)	81,7 [44,4; -]	1,05 [0,17; 6,38]	0,956
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	19	2 (10,5)	Nicht erreicht [67,9; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	2 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,43 [0,04; 4,83]	0,495
Augenerkrankungen	19	7 (36,8)	Nicht erreicht [9,1; -]	19	3 (15,8)	Nicht erreicht [24,1; -]	1,78 [0,46; 6,93]	0,407
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19	18 (94,7)	2,1 [0,3; 3,3]	19	15 (78,9)	0,9 [0,4; 10,4]	1,26 [0,63; 2,52]	0,508
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19	15 (78,9)	9,4 [2,0; 21,9]	19	10 (52,6)	9,0 [5,0; -]	1,13 [0,50; 2,59]	0,766
Leber- und Gallenerkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	19	2 (10,5)	Nicht erreicht [61,9; -]	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [27,3; -]	1,17 [0,10; 13,48]	0,901
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19	14 (73,7)	23,6 [8,3; 55,0]	19	9 (47,4)	23,4 [5,9; -]	1,11 [0,47; 2,60]	0,813
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19	5 (26,3)	Nicht erreicht [27,4; -]	19	3 (15,8)	Nicht erreicht [33,1; -]	1,00 [0,23; 4,28]	0,996
Untersuchungen	19	13 (68,4)	23,7 [5,6; 52,0]	19	8 (42,1)	12,1 [3,1; -]	1,16 [0,48; 2,84]	0,740
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19	12 (63,2)	15,1 [6,0; -]	19	7 (36,8)	Nicht erreicht [4,0; -]	1,44 [0,57; 3,68]	0,441
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19	11 (57,9)	20,6 [5,1; -]	19	8 (42,1)	66,1 [2,1; -]	1,32 [0,52; 3,30]	0,558
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	19	12 (63,2)	17,1 [0,6; 35,6]	19	6 (31,6)	Nicht erreicht [3,1; -]	1,95 [0,73; 5,23]	0,184
Produkt-assoziierte Probleme	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	19	8 (42,1)	55,9 [12,7; -]	19	2 (10,5)	Nicht erreicht [21,0; -]	2,62 [0,55; 12,50]	0,227
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19	5 (26,3)	61,6 [37,3; -]	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [23,9; -]	2,64 [0,30; 23,01]	0,381

Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [29,9; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19	15 (78,9)	16,0 [6,3; 39,1]	19	11 (57,9)	9,1 [6,0; 45,6]	0,94 [0,43; 2,08]	0,887
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	19	15 (78,9)	21,0 [2,6; 29,4]	19	9 (47,4)	23,0 [4,6; -]	1,43 [0,62; 3,28]	0,404
Soziale Umstände	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	19	7 (36,8)	73,4 [27,6; 73,4]	19	2 (10,5)	Nicht erreicht [29,1; -]	2,86 [0,56; 14,53]	0,206

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 021G zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-91).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G

Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	2 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [44,4; -]	0,58 [0,04; 9,39]	0,700

Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19	2 (10,5)	Nicht erreicht [53,3; -]	19	3 (15,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,08; 3,06]	0,456
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19	2 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19	3 (15,8)	Nicht erreicht [68,7; -]	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,09 [0,21; 20,50]	0,525
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19	2 (10,5)	Nicht erreicht [68,4; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19	1 (5,3)	101,1 [-; -]	19	2 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,49 [0,04; 5,42]	0,561
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,04; 11,79]	0,809
Produkt-assoziierte Probleme	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19	4 (21,1)	Nicht erreicht [74,4; -]	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,92 [0,32; 26,78]	0,344
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Soziale Umstände	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Gefäßerkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 021G zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-92).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G

Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19	3 (15,8)	Nicht erreicht [33,1; -]	19	2 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,17; 6,26]	0,977
Herzerkrankungen	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [44,4; -]	0,59 [0,04; 9,50]	0,713
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	19	1 (5,3)	104,1 [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [53,3; -]	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,05; 12,42]	0,845
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19	2 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Leber- und Gallenerkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19	3 (15,8)	Nicht erreicht [-; -]	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,96 [0,20; 19,19]	0,565
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	19	2 (10,5)	Nicht erreicht [52,0; -]	19	2 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,10; 5,16]	0,732
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19	3 (15,8)	Nicht erreicht [69,3; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	3 (15,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,23 [0,02; 2,33]	0,215
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	19	3 (15,8)	Nicht erreicht [49,6; -]	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [0,19; 18,18]	0,591
Produkt-assoziierte Probleme	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19	5 (26,3)	Nicht erreicht [74,4; -]	19	2 (10,5)	Nicht erreicht [18,3; -]	1,65 [0,31; 8,68]	0,553
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Soziale Umstände	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 021G zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-93).

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse (SOC) der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G

Studie: KEYNOTE 021G[a]	**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	2 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [51,3; -]	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,04; 10,62]	0,762
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Soziale Umstände	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 021G zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-94)

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) für die Endpunktkategorie Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-95: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189

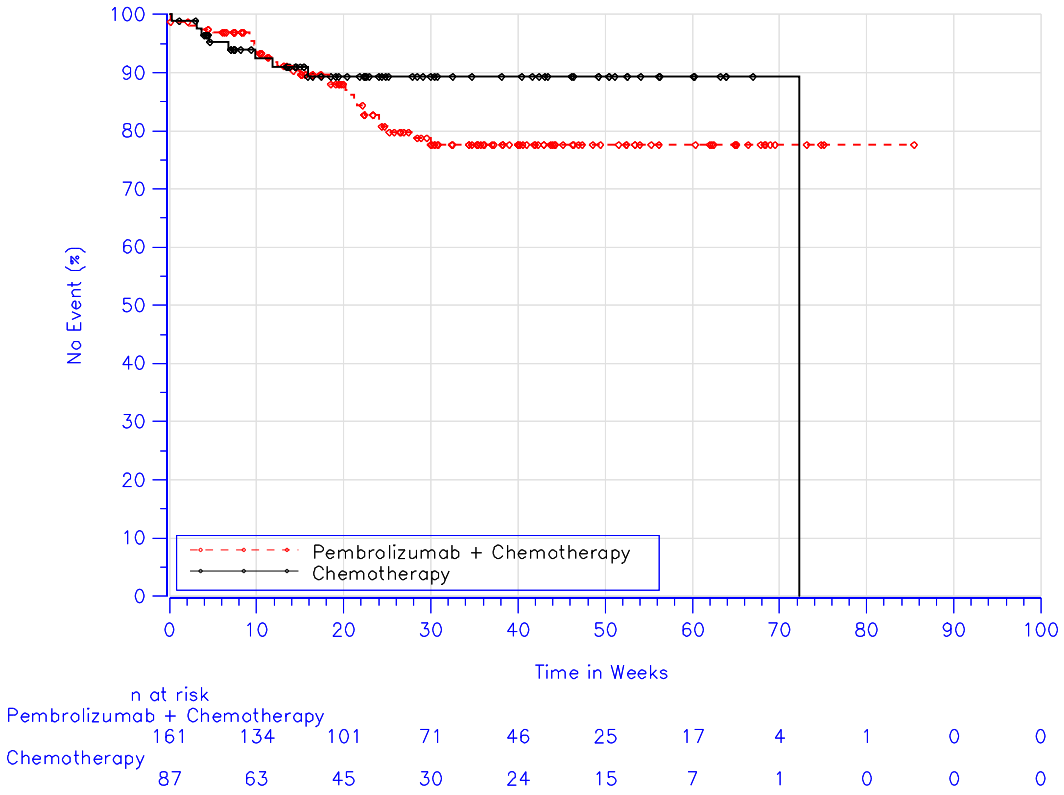
Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	161	28 (17,4)	Nicht erreicht [-; -]	87	9 (10,3)	72,3 [-; -]	1,46 [0,69; 3,11]	0,320
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünchte Ereignisse	161	11 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	87	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	5,57 [0,72; 43,17]	0,100
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	161	12 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	87	3 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,82 [0,51; 6,46]	0,354

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen für die Zeit bis zum Auftreten eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 1,46; 95 %-KI: [0,69; 3,11]; p = 0,320) (Tabelle 4-95 und Abbildung 4-56).

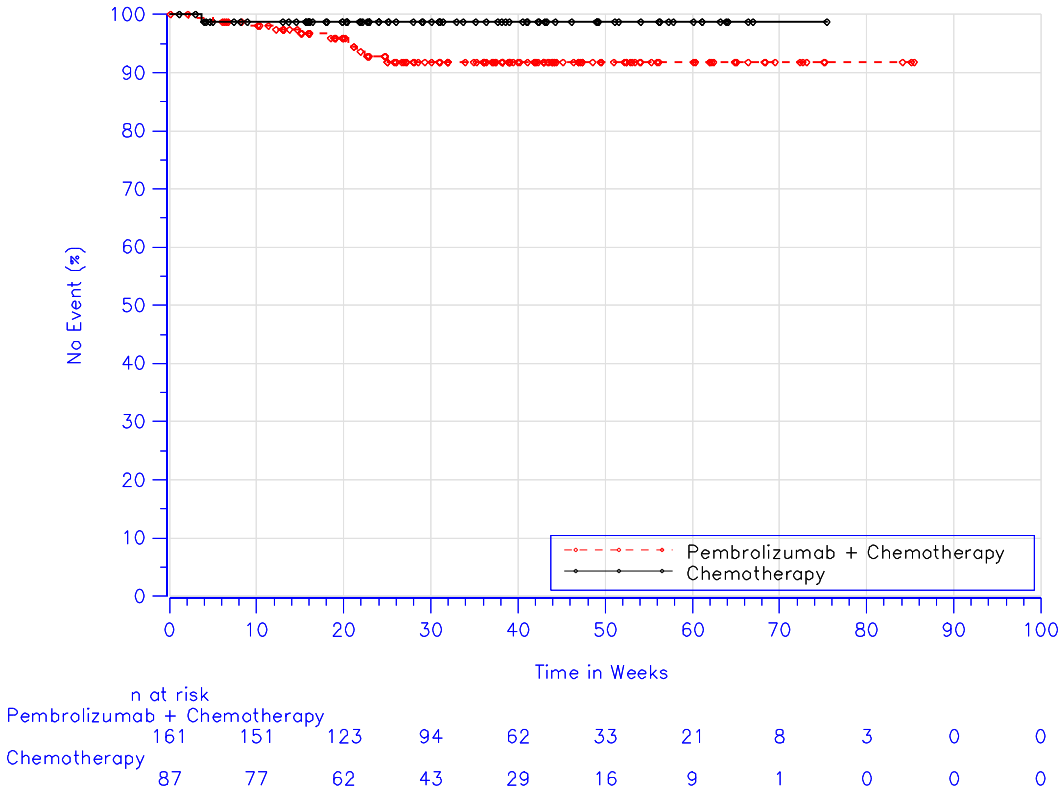


Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-56: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08.11.2017)

Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 5,57; 95 %-KI: [0,72; 43,17]; p = 0,100) (Tabelle 4-95 und Abbildung 4-57).

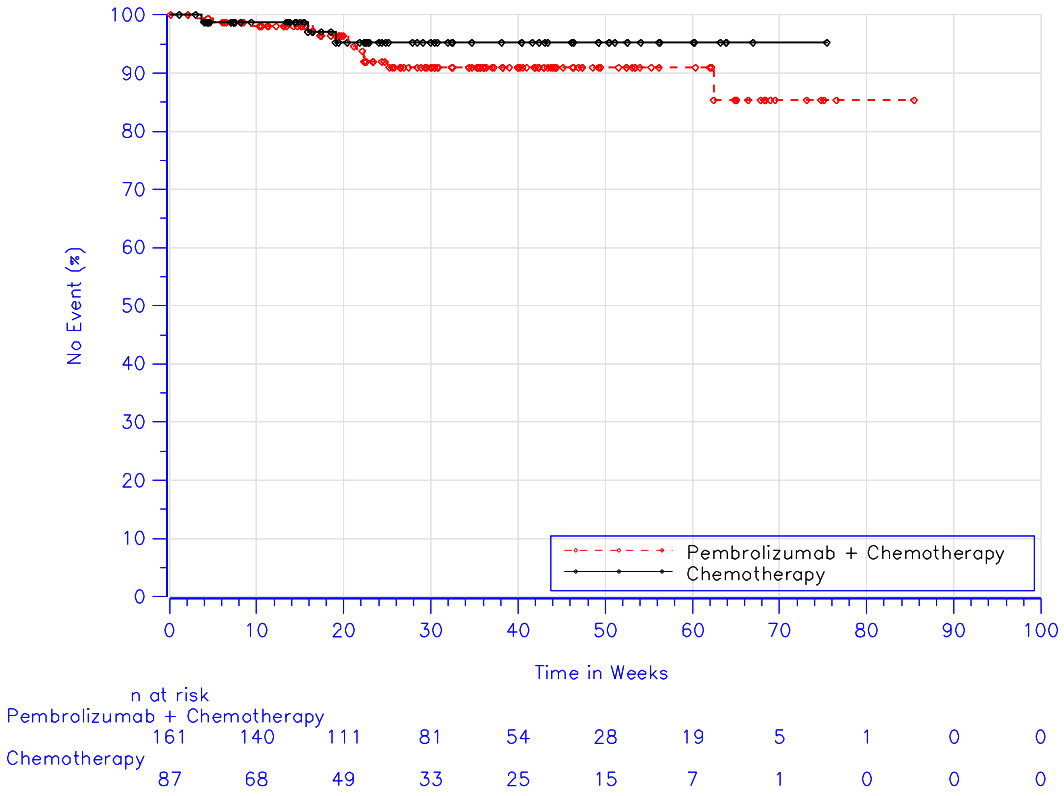


Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-57: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende AEOSI für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08.11.2017)

Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 1,82; 95 %-KI: [0,51; 6,46]; p = 0,354) (Tabelle 4-95 und Abbildung 4-58).



Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-58: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08. November 2017)

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) für die Endpunktkategorie Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) gegliedert nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT)

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 189

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
AEOSI	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	161	14 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	87	5 (5,7)	72,3 [-; -]	1,24 [0,44; 3,44]	0,683
Augenerkrankungen	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	161	2 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	161	2 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	161	4 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	161	2 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	87	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,10; 11,73]	0,960
Untersuchungen	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	161	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	161	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
AEOSI	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Produkt-assoziierte Probleme	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	161	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	161	7 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	87	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,28 [0,40; 26,69]	0,266
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	161	2 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	87	2 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,42 [0,06; 3,03]	0,390
Gefäßerkrankungen	161	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 189 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-96). Aufgrund der geringen Ereigniszahlen konnte für den Großteil der Systemorganklassen kein Effektschätzer berechnet werden.

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) für die Endpunktkategorie Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-97: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G

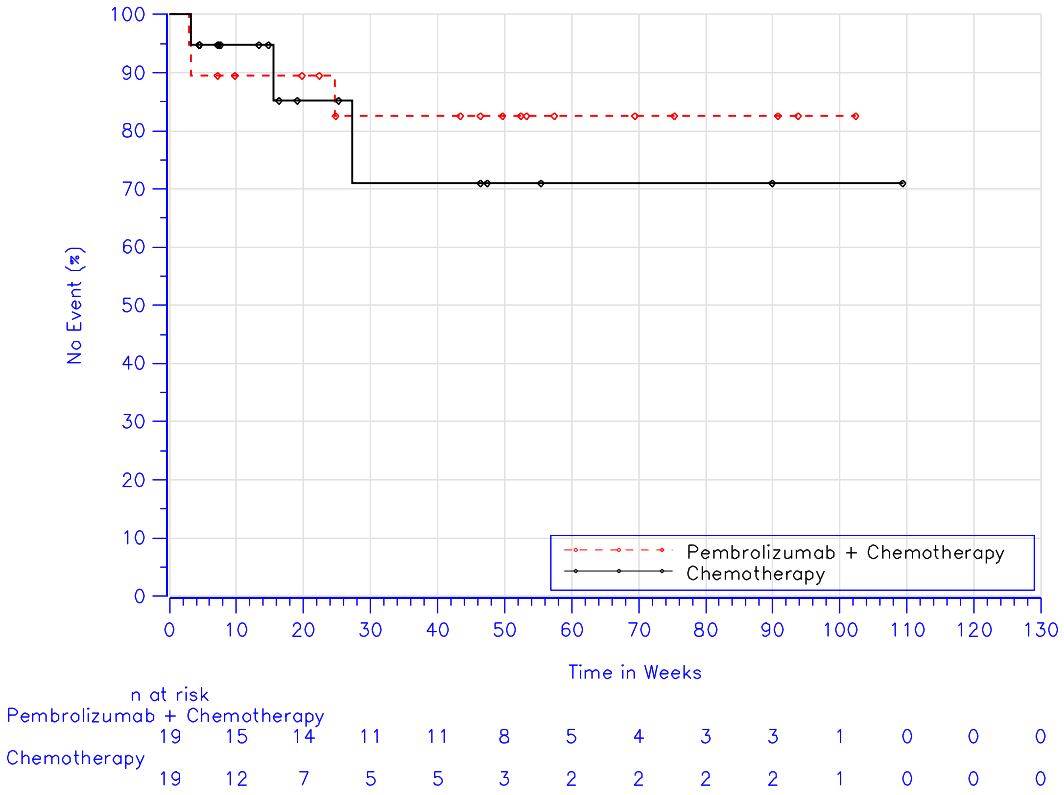
Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	19	3 (15,8)	Nicht erreicht [-; -]	19	3 (15,8)	Nicht erreicht [27,3; -]	0,78 [0,15; 3,92]	0,759
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünchte Ereignisse	19	2 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	19	2 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

AEOSI gesamt aus der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 021G bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen für die Zeit bis zum Auftreten eines AEOSI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,78; 95 %-KI: [0,15; 3,92]; p = 0,759) (Tabelle 4-97 und Abbildung 4-59).

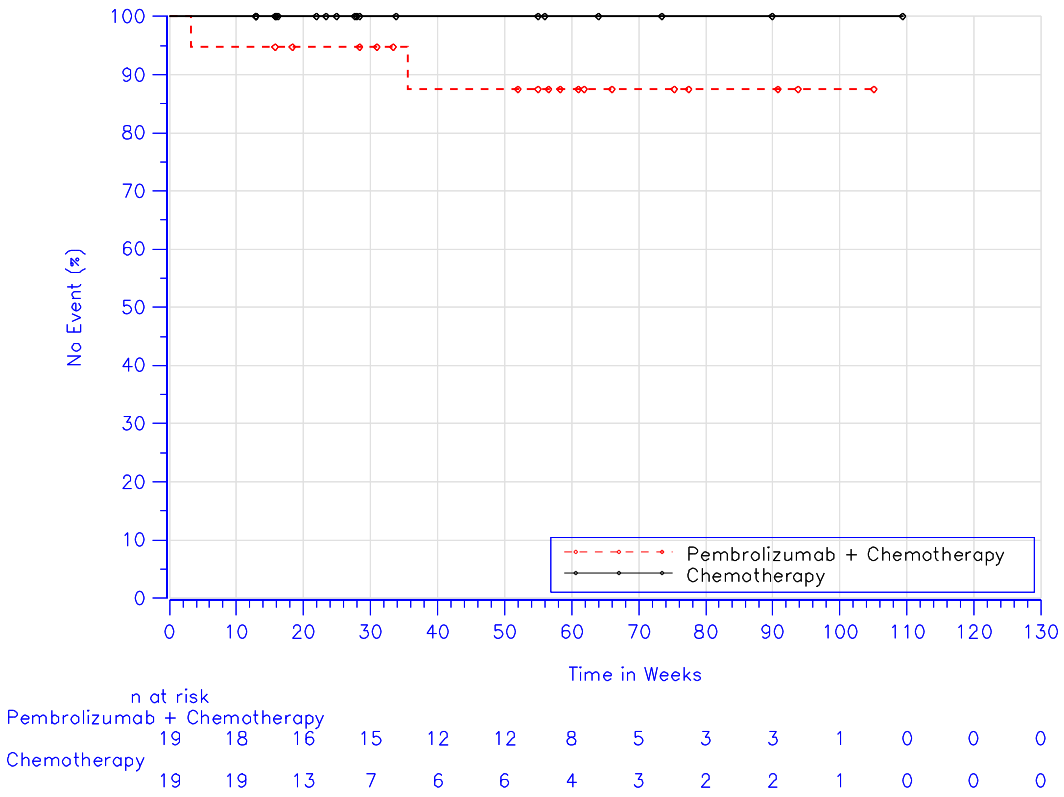


Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-59: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse 31.05.2017)

Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 021G bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen konnte für den Großteil der Systemorganklassen kein Effektschätzer berechnet werden. (Tabelle 4-97 und Abbildung 4-60).

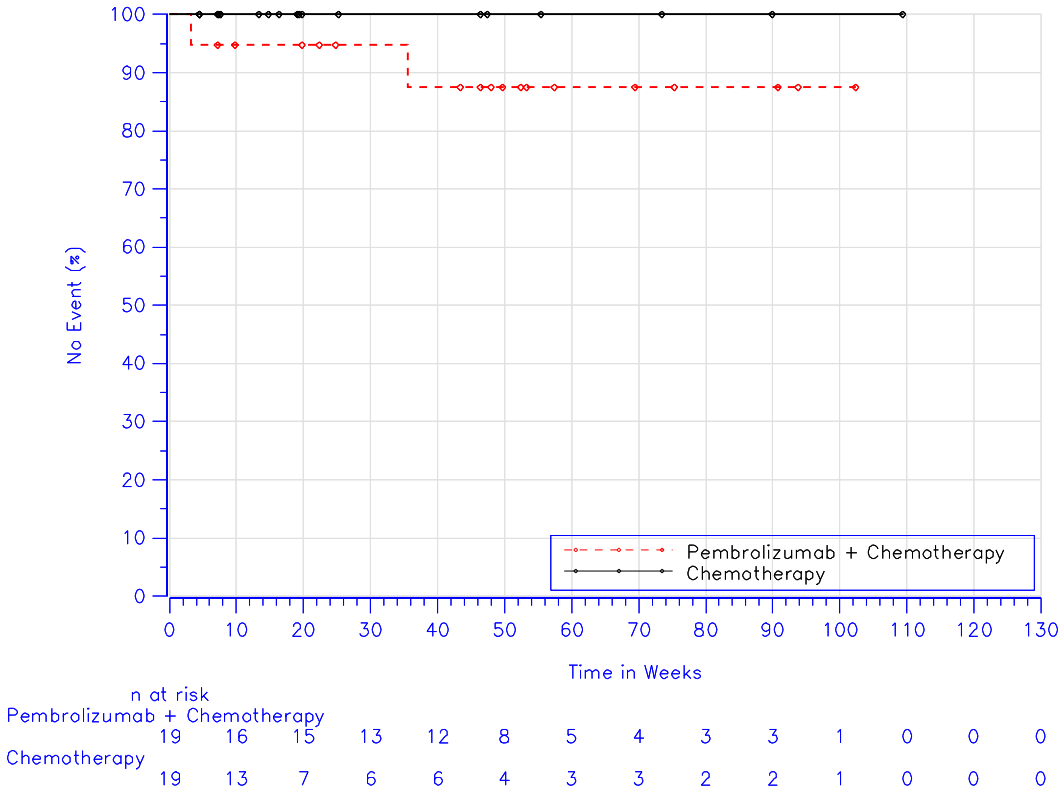


Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-60: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse 31.05.2017)

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) aus der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 021G bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen konnte für den Großteil der Systemorganklassen kein Effektschätzer berechnet werden. (Tabelle 4-97 und Abbildung 4-60).



Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-61: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse 31.05.2017)

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) für die Endpunktkategorie Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) gegliedert nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT)

Tabelle 4-98: Übersicht der Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 021G

Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	2 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,43 [0,04; 4,83]	0,495
Augenerkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [27,3; -]	0,68 [0,04; 11,44]	0,788
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19	3 (15,8)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	19	1 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Soziale Umstände	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	19	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 021G zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-98). Aufgrund der geringen Ereigniszahlen konnte für den Großteil der Systemorganklassen kein Effektschätzer berechnet werden.

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.

Meta-Analyse auf Basis der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G

Für die Meta-Analyse der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse wurden alle Ereignisse einschließlich einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 30 Tagen bei Unerwünschten Ereignissen und von bis zu 90 Tagen bei Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, berücksichtigt. Aus der Studienpopulation der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 21G wird die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für die hier dargestellten Ergebnisse betrachtet, welche sowohl alle Patienten umfasst, die vor Randomisierung für eine Cisplatin-Therapie ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Deutschen Arzneimittelrichtlinie Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als „Off-Label" eingesetzt hat. Die Entscheidung der Prüfärzte wurde vor Randomisierung abgefragt, so dass die Randomisierungssequenz für die Auswertungen erhalten bleibt. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Tabelle 4-99: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Meta-Analyse auf Basis der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[c]**	**Platinbasierte Chemotherapie[c]**	**Total**
Behandlungsdauer (in Monaten)[d]			
N[h]	180	106	286
Median [Min; Max]	6,9 [0,0; 22,6]	4,2 [0,0; 25,0]	5,6 [0,0; 25,0]
Mittelwert (SD)	7,3 (5,0)	5,6 (5,0)	6,6 (5,0)
Beobachtungsdauer			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[e]			
N[h]	180	106	286
Median [Min; Max]	9,4 [0,6; 25,5]	5,7 [0,7; 27,9]	8,0 [0,6; 27,9]
Mittelwert (SD)	9,9 (5,2)	7,7 (5,4)	9,1 (5,4)
Gesamtüberleben[f]			
N[i]	182	108	290
Median [Min; Max]	10,7 [0,6; 29,0]	10,3 [0,3; 26,5]	10,5 [0,3; 29,0]
Mittelwert (SD)	11,2 (5,2)	10,3 (5,9)	10,8 (5,5)
Nachbeobachtungszeit[g]			
N[i]	182	108	290
Median [Min; Max]	10,8 [0,6; 29,0]	10,5 [0,7; 28,8]	10,6 [0,6; 29,0]
Mittelwert (SD)	11,3 (5,3)	10,6 (6,1)	11,0 (5,6)

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017

b: Datenschnitt: 08. November 2017

c: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

d: Berechnung ab dem Zeitpunkt der ersten bis zur letzten Dosis. Bei den Therapiewechslern vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wurden die Dosierungen nach dem Therapiewechsel nicht berücksichtigt.

e: Berechnung ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis bis zum Tod/ Zeitpunkt der letzten Dosis + 90 Tage/ Zeitpunkt des Therapiewechsels vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab

f: Berechnung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod/ Zeitpunkt des letztes Kontaktes/ Zeitpunkt des Datenschnitt

g: Berechnung seit der Zeit der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes oder des Datenschnitts

h: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

i: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

ASaT: All Subjects as Treated; ITT: Intention to treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1;SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Die mediane Behandlungsdauer beträgt für den Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie-Arm 6,9 Monate bzw. 4,2 Monate für den platinbasierte Chemotherapie-Arm (Tabelle 4-99).

Die Einteilung in Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse wurde in beiden zugrundeliegenden Studien nach klar definierten Richtlinien vorgenommen, womit eine objektive Auswertung gewährleistet wird.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential der Meta-Analyse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse als niedrig zu betrachten.

Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse – Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Tabelle 4-100: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse aus der Meta-Analyse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G mit dem zbAM

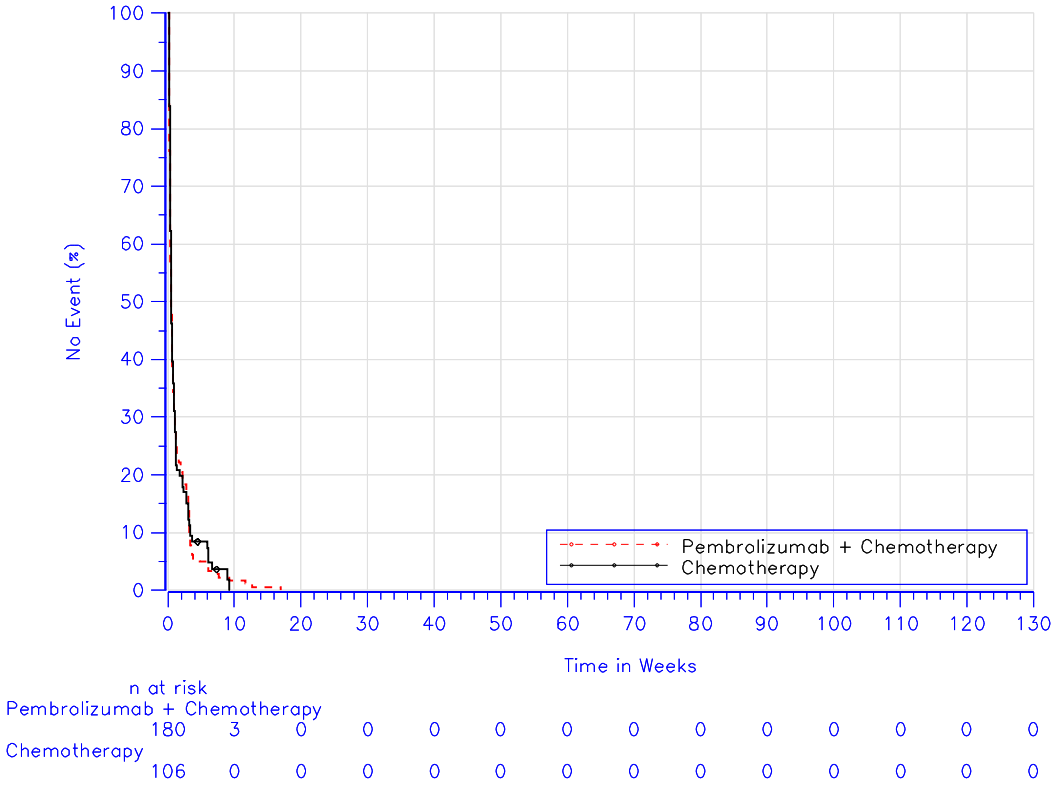
Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c]			Platinbasierte Chemotherapie[c]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c] vs. platinbasierte Chemotherapie[c]	
	N[d]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]	N[d]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	180	180 (100,0)	0,4 [0,3; 0,6]	106	103 (97,2)	0,4 [0,4; 0,6]	1,05 [0,82; 1,34]	0,707
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	180	78 (43,3)	66,0 [35,3; -]	106	52 (49,1)	35,4 [16,6; -]	0,79 [0,56; 1,13]	0,196
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	180	108 (60,0)	18,0 [13,3; 26,3]	106	74 (69,8)	14,6 [9,4; 18,0]	0,74 [0,55; 0,9957]	0,047
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	180	41 (22,8)	76,6 [69,6; -]	106	17 (16,0)	Nicht erreicht [79,7; -]	1,05 [0,59; 1,87]	0,859

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Datenschnitt: 08. November 2017
c: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
d: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate und stratifiziert nach Studie
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Unerwünschte Ereignisse gesamt – Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 1,05 (95 %-KI: [0,82; 1,34]; p = 0,707) (Tabelle 4-100 und Abbildung 4-62). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Die mediane Behandlungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie betrug 6,9 Monate und unter platinbasierter Chemotherapie 4,2 Monate. Fast jeder Patient erfuhr im Laufe der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis (100 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vs. 97,2 % unter platinbasierter Chemotherapie). Die beiden Studien sind homogen (p = 0,981) (Abbildung 4-63).



KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date: 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-62: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse

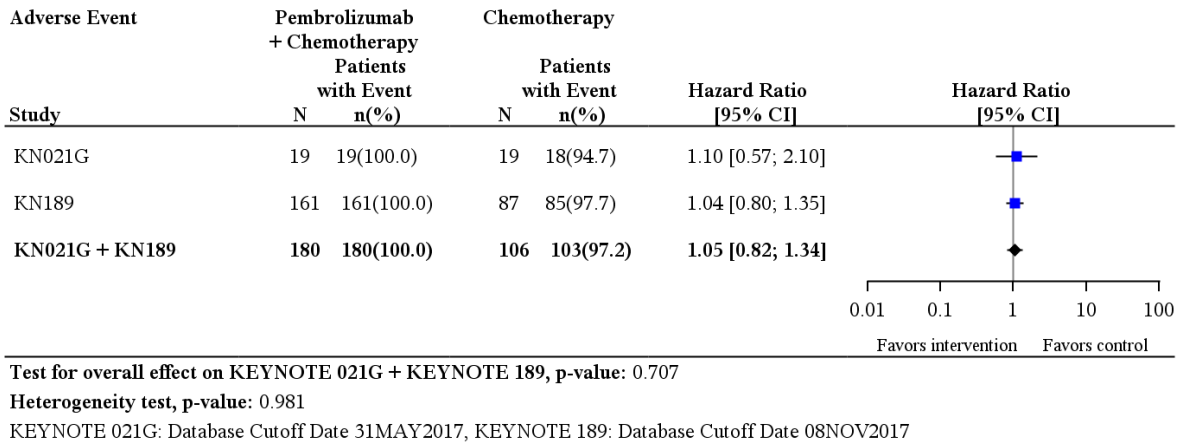
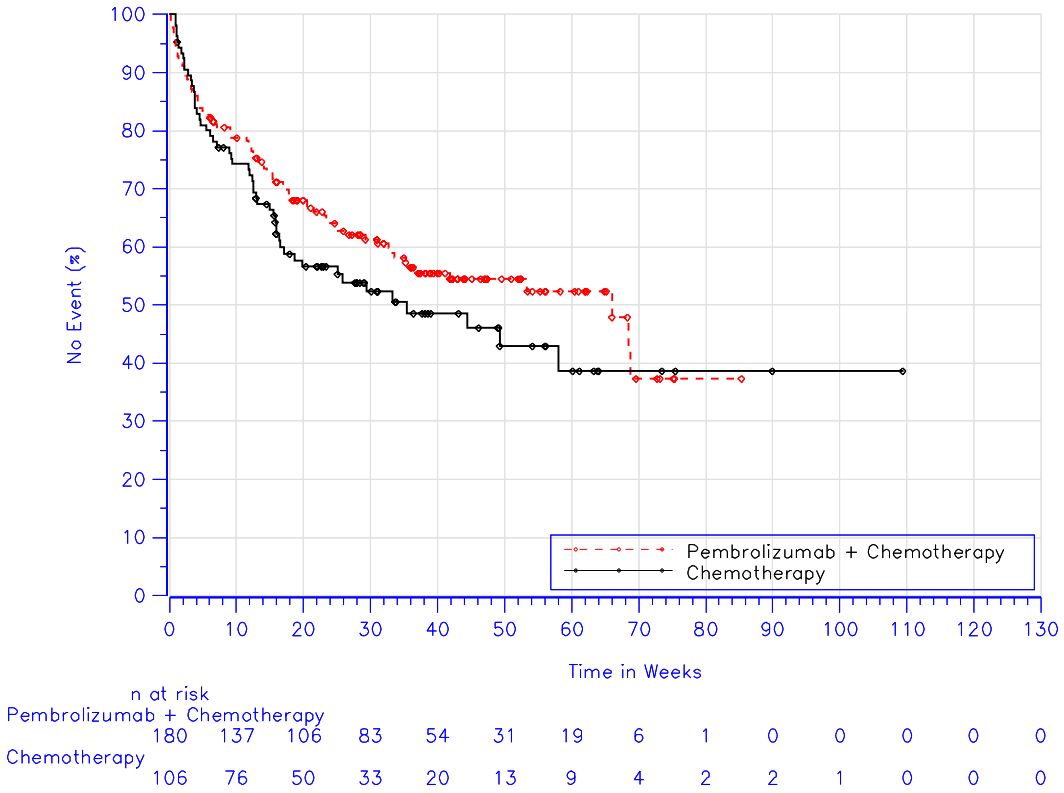


Abbildung 4-63: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für Unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse

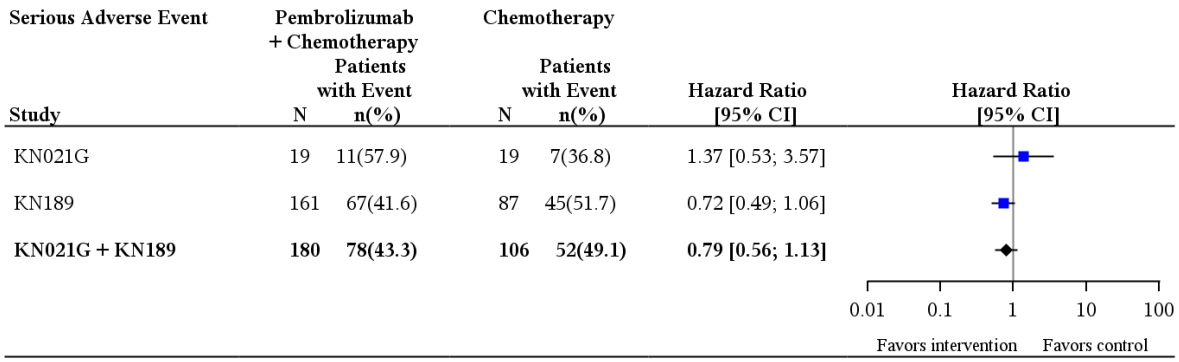
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,79 (95 %-KI: [0,56; 1,13]; p = 0,196) (Tabelle 4-100 und Abbildung 4-64). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie seltener auf (43,3 %) im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (49,1 %). Die beiden Studien sind homogen (p = 0,235) (Abbildung 4-65).



KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date: 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-64: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse

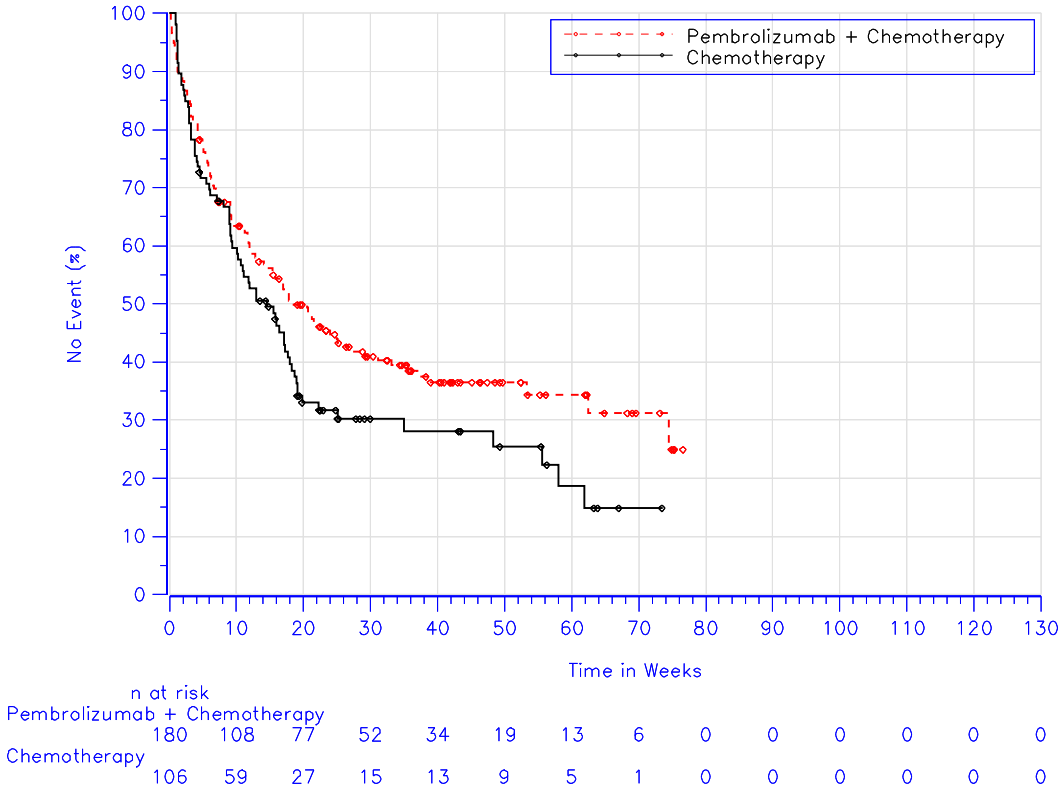


Test for overall effect on KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189, p-value: 0.196
Heterogeneity test, p-value: 0.235
KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date 08NOV2017

Abbildung 4-65: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,74 (95 %-KI: [0,55; 1,00]; p = 0,047) (Tabelle 4-100 und Abbildung 4-66). Mit einem exakten oberen Konfidenzintervall von 0,9957 ist dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) statistisch signifikant zugunsten einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie. Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) traten in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie seltener auf (60,0 %) im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (69,8 %). Die beiden Studien sind homogen (p = 0,973) (Abbildung 4-67).



KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date: 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-66: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse

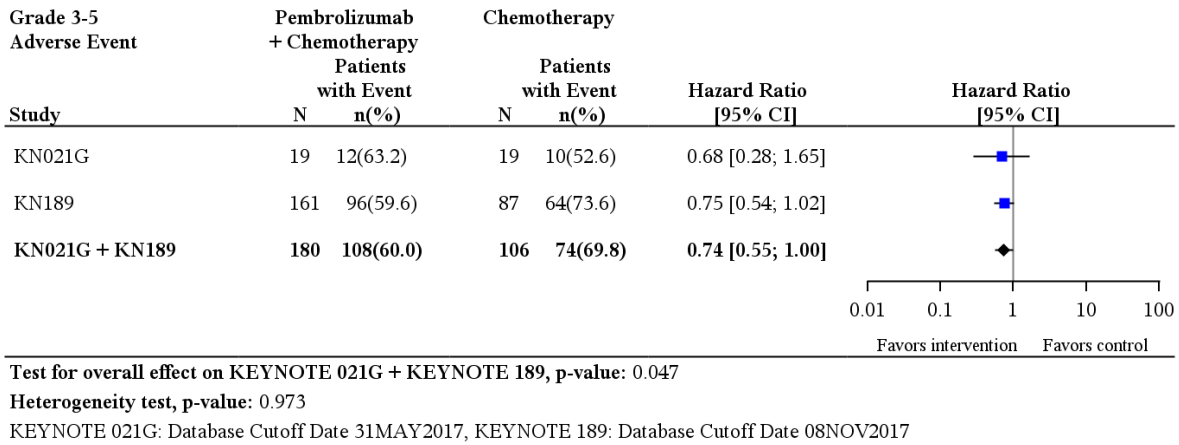
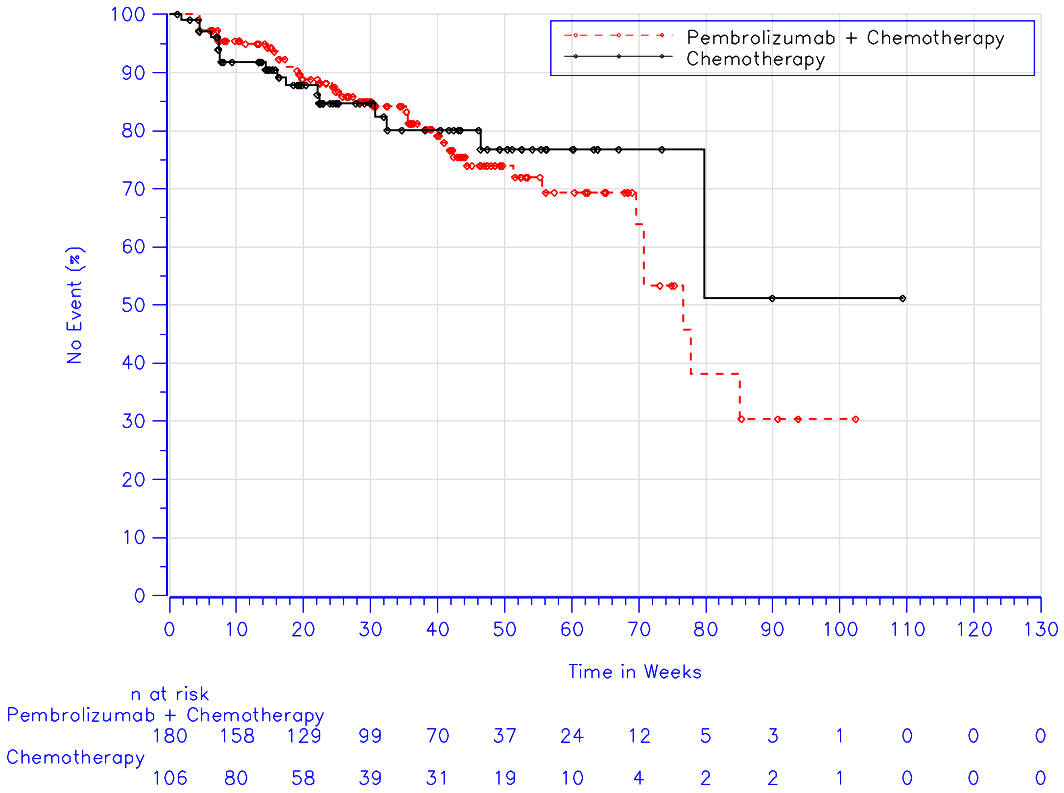


Abbildung 4-67: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse

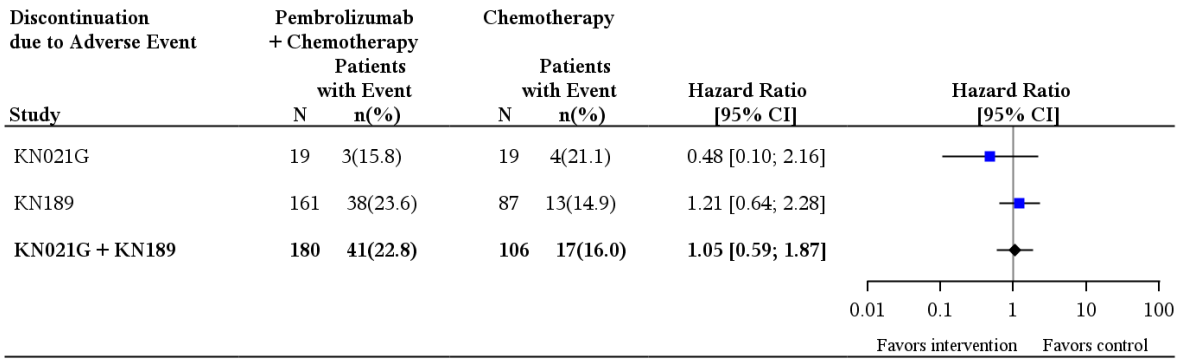
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Meta-Analyse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 1,05 (95 %-KI: [0,59; 1,87]; p = 0,859) (Tabelle 4-100 und Abbildung 4-68). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen traten in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie häufiger auf (22,8 %) im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (16,0 %). Die beiden Studien sind homogen (p = 0,230) (Abbildung 4-69).



KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date: 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-68: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse



Test for overall effect on KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189, p-value: 0.859
Heterogeneity test, p-value: 0.230
KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date 08NOV2017

Abbildung 4-69: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse

Ergebnisse für die Endpunktkategorie Spezifische unerwünschte Ereignisse – Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c]**			**Platinbasierte Chemotherapie[c]**			**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c] vs. platinbasierte Chemotherapie[c]**	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	180	107 (59,4)	12,6 [9,0; 19,1]	106	65 (61,3)	10,9 [9,0; 15,6]	0,92 [0,67; 1,25]	0,590
Herzerkrankungen	180	20 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	106	9 (8,5)	81,7 [81,7; -]	1,15 [0,52; 2,53]	0,730
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	180	24 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	106	8 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,50 [0,67; 3,34]	0,325
Endokrine Erkrankungen	180	15 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	106	7 (6,6)	Nicht erreicht [72,3; -]	1,05 [0,42; 2,59]	0,921
Augenerkrankungen	180	47 (26,1)	Nicht erreicht [-; -]	106	20 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,68; 1,97]	0,580
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	180	147 (81,7)	2,3 [0,9; 3,1]	106	82 (77,4)	0,9 [0,4; 3,0]	0,97 [0,74; 1,27]	0,823
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	180	138 (76,7)	6,0 [3,4; 9,3]	106	74 (69,8)	6,3 [5,0; 11,0]	1,01 [0,76; 1,35]	0,931
Leber- und Gallenerkrankungen	180	8 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	106	2 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,75 [0,37; 8,28]	0,480
Erkrankungen des Immunsystems	180	8 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	106	1 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	4,20 [0,52; 33,89]	0,178
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	180	99 (55,0)	26,7 [21,1; 35,0]	106	58 (54,7)	21,4 [12,9; 30,4]	0,83 [0,60; 1,15]	0,254
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	180	17 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	106	10 (9,4)	Nicht erreicht [86,3; -]	0,86 [0,39; 1,88]	0,697
Untersuchungen	180	79 (43,9)	38,7 [27,0; 53,9]	106	44 (41,5)	24,6 [18,0; -]	0,86 [0,59; 1,25]	0,437
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	180	98 (54,4)	24,3 [13,0; 37,0]	106	49 (46,2)	23,1 [12,4; -]	1,08 [0,76; 1,52]	0,675
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	180	72 (40,0)	53,7 [38,1; -]	106	42 (39,6)	60,1 [20,1; 69,6]	0,93 [0,63; 1,36]	0,698
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	180	11 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	106	4 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,44; 4,32]	0,586

Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c]			Platinbasierte Chemotherapie[c]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c] vs. platinbasierte Chemotherapie[c]	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**
Erkrankungen des Nervensystems	180	90 (50,0)	27,3 [15,9; 62,6]	106	45 (42,5)	27,4 [17,9; -]	1,10 [0,77; 1,58]	0,593
Produkt-assoziierte Probleme	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	180	35 (19,4)	Nicht erreicht [-; -]	106	16 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,65; 2,12]	0,604
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	180	27 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	14 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,48; 1,77]	0,813
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	180	5 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	106	4 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,15; 2,09]	0,387
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	180	96 (53,3)	21,1 [16,0; 30,3]	106	61 (57,5)	15,1 [9,6; 28,7]	0,85 [0,61; 1,17]	0,312
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	180	90 (50,0)	29,4 [21,0; 50,3]	106	43 (40,6)	51,6 [20,1; -]	1,19 [0,82; 1,71]	0,362
Soziale Umstände	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	180	31 (17,2)	Nicht erreicht [73,4; -]	106	14 (13,2)	Nicht erreicht [57,6; -]	1,25 [0,66; 2,36]	0,496

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Datenschnitt: 08. November 2017
c: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
d: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate und stratifiziert nach Studie
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Meta-Analyse der beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-101).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c]**			**Platinbasierte Chemotherapie[c]**			**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c] vs. platinbasierte Chemotherapie[c]**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	180	20 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	106	11 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,45; 1,99]	0,885
Herzerkrankungen	180	8 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	106	5 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,81 [0,27; 2,50]	0,720
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	180	2 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	180	14 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	106	10 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,34; 1,72]	0,509
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	180	12 (6,7)	Nicht erreicht [80,9; -]	106	4 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,46 [0,46; 4,62]	0,516
Leber- und Gallenerkrankungen	180	5 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	180	2 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	180	28 (15,6)	Nicht erreicht [68,7; -]	106	15 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,48; 1,71]	0,768
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	180	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	106	2 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,23 [0,02; 2,54]	0,230
Untersuchungen	180	4 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	106	1 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,89 [0,21; 16,94]	0,570
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	180	3 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	106	4 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,41 [0,09; 1,84]	0,245
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	180	4 (2,2)	101,1 [-; -]	106	4 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,16; 2,69]	0,562
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	180	5 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	106	1 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,60 [0,30; 22,27]	0,383
Erkrankungen des Nervensystems	180	5 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	106	5 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,53 [0,15; 1,83]	0,312
Produkt-assoziierte Probleme	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	180	2 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c]			Platinbasierte Chemotherapie[c]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c] vs. platinbasierte Chemotherapie[c]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	180	7 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	106	3 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,31; 4,59]	0,805
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	180	13 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	106	11 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,28; 1,42]	0,263
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	180	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	106	2 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,22 [0,02; 2,48]	0,223
Soziale Umstände	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	180	3 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	106	2 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,12; 4,47]	0,748

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Datenschnitt: 08. November 2017
c: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
d: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate und stratifiziert nach Studie
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Meta-Analyse der beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-102).

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

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c]**			**Platinbasierte Chemotherapie[c]**			**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c] vs. platinbasierte Chemotherapie[c]**	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	180	51 (28,3)	Nicht erreicht [66,0; -]	106	32 (30,2)	Nicht erreicht [61,9; -]	0,81 [0,52; 1,26]	0,355
Herzerkrankungen	180	11 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	106	5 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,38; 3,14]	0,876
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	180	2 (1,1)	104,1 [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	180	2 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	180	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	180	18 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	8 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,48; 2,58]	0,796
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	180	21 (11,7)	Nicht erreicht [76,1; -]	106	9 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,48; 2,32]	0,900
Leber- und Gallenerkrankungen	180	3 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	180	2 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	180	27 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	16 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,43; 1,49]	0,483
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	180	2 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	106	2 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,43 [0,06; 3,07]	0,401
Untersuchungen	180	14 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	106	12 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,27; 1,27]	0,176
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	180	15 (8,3)	Nicht erreicht [74,4; -]	106	11 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,31; 1,45]	0,305
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	180	6 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	106	7 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,47 [0,16; 1,42]	0,183
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	180	5 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	180	8 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	106	3 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [0,37; 5,35]	0,615
Produkt-assoziierte Probleme	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	180	3 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	106	1 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,39 [0,14; 13,43]	0,775

Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c]			Platinbasierte Chemotherapie[c]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c] vs. platinbasierte Chemotherapie[c]	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N[d]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]	N[d]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	180	7 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	106	2 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,75 [0,36; 8,42]	0,486
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	1 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	180	17 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	106	15 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,29; 1,18]	0,133
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	180	3 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	106	3 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,40 [0,08; 2,01]	0,268
Soziale Umstände	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	180	6 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	106	3 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,25; 4,04]	0,989

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Datenschnitt: 08. November 2017
c: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
d: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate und stratifiziert nach Studie
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Meta-Analyse der beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-103).

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c]**			**Platinbasierte Chemotherapie[c]**			**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c] vs. platinbasierte Chemotherapie[c]**	
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	180	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	106	2 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,31 [0,03; 3,53]	0,343
Herzerkrankungen	180	4 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	106	1 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,95 [0,22; 17,44]	0,551
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	180	2 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	180	4 (2,2)	Nicht erreicht [70,7; -]	106	1 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,52 [0,16; 14,73]	0,719
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	180	6 (3,3)	Nicht erreicht [77,7; -]	106	1 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,68 [0,18; 15,79]	0,651
Leber- und Gallenerkrankungen	180	3 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	180	5 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	106	2 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,21; 6,02]	0,893
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	180	5 (2,8)	Nicht erreicht [76,6; -]	106	1 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,80 [0,20; 16,13]	0,599
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	1 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	1 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	3 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c]			Platinbasierte Chemotherapie[c]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c] vs. platinbasierte Chemotherapie[c]	
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	180	7 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	106	2 (1,9)	Nicht erreicht [79,7; -]	1,69 [0,35; 8,16]	0,512
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	180	6 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	106	3 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,22; 3,60]	0,880
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	1 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Soziale Umstände	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Datenschnitt: 08. November 2017
c: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
d: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate und stratifiziert nach Studie
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Meta-Analyse der beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-104).

Ergebnisse für die Endpunktkategorie Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse – Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1-TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Tabelle 4-105: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Meta-Analyse

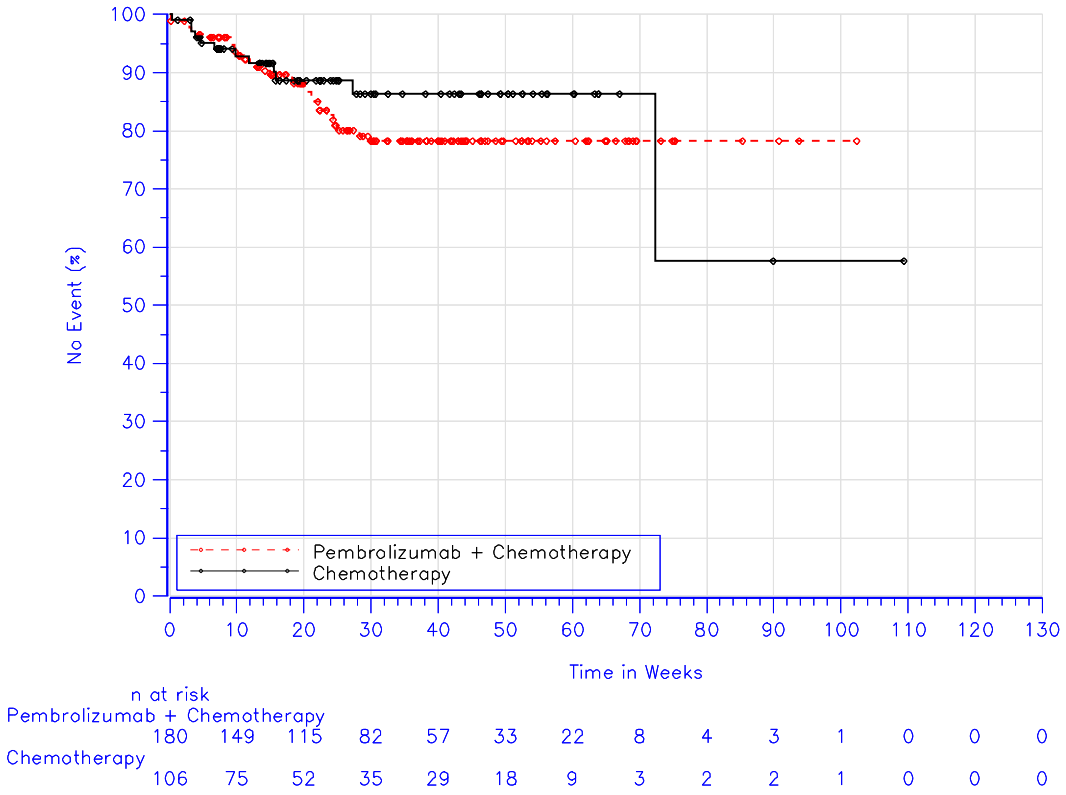
Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c]			Platinbasierte Chemotherapie[c]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c] vs. platinbasierte Chemotherapie[c]	
	N[d]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]	N[d]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	180	31 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	106	12 (11,3)	Nicht erreicht [72,3; -]	1,31 [0,67; 2,57]	0,424
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünchte Ereignisse	180	13 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	106	1 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	6,97 [0,91; 53,51]	0,062
Schwere Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	180	14 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	106	3 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,25 [0,64; 7,88]	0,204

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Datenschnitt: 08. November 2017
c: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
d: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate und stratifiziert nach Studie
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

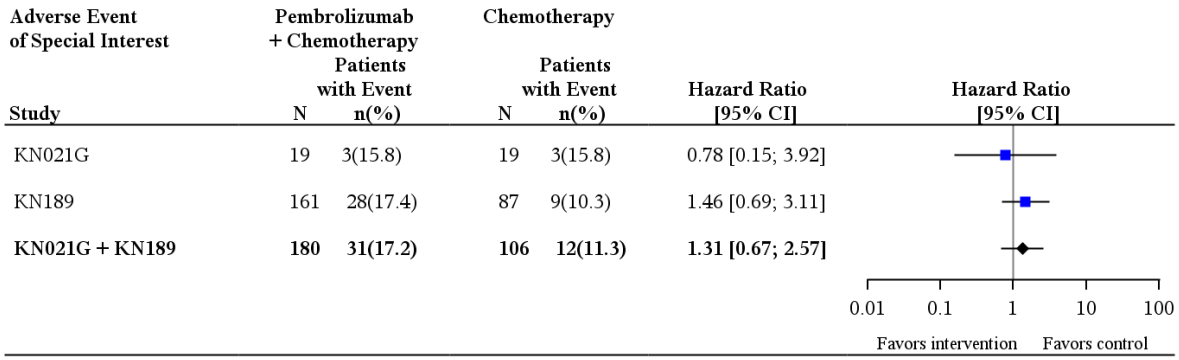
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt aus der Meta-Analyse (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Meta-Analyse bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierten, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen für die Zeit bis zum Auftreten eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 1,31; 95 %-KI: [0,67; 2,57]; p = 0,424) (Tabelle 4-105 und Abbildung 4-70). Die beiden Studien sind homogen (p = 0,402) (Abbildung 4-71).



KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date: 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-70: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse

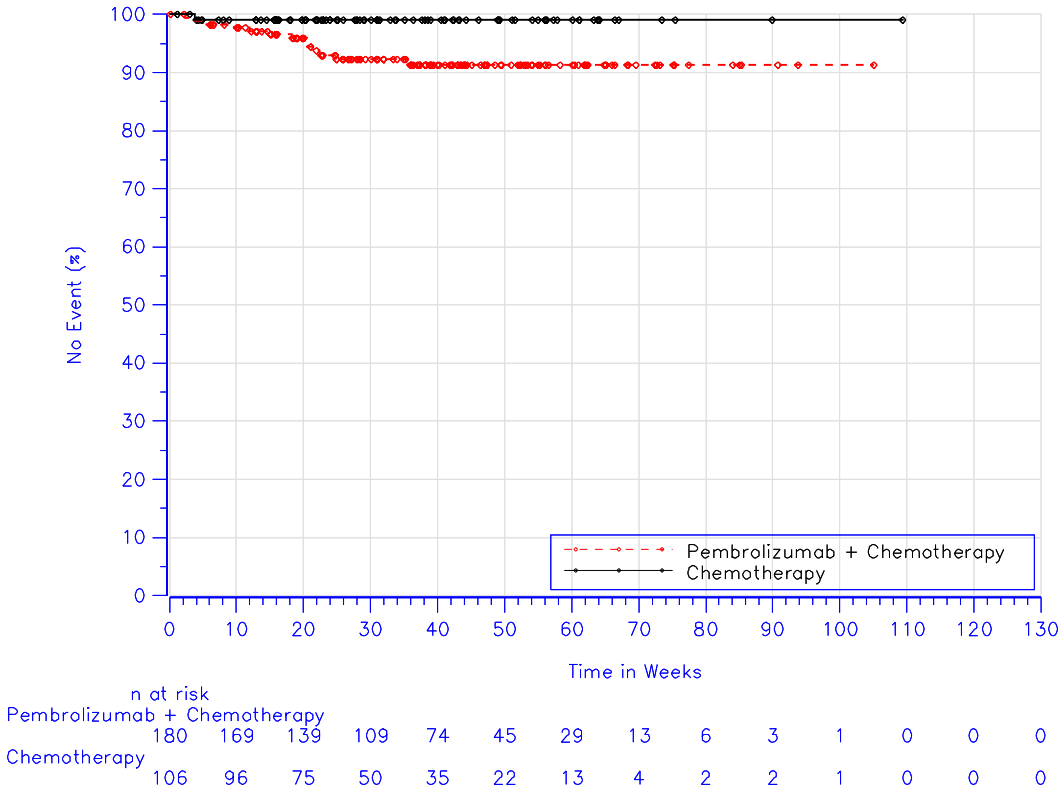


Test for overall effect on KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189, p-value: 0.424
Heterogeneity test, p-value: 0.402
KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date 08NOV2017

Abbildung 4-71: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse

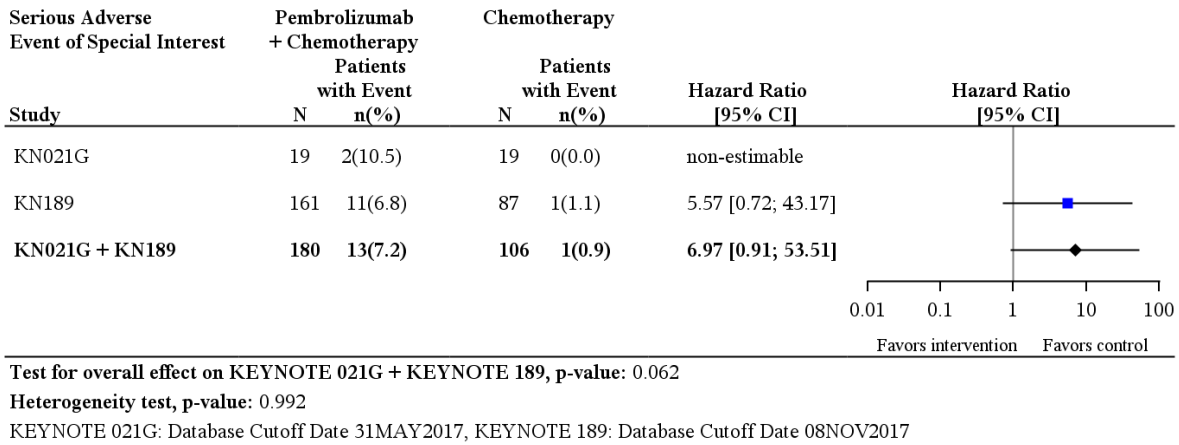
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus der Meta-Analyse (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Meta-Analyse bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 6,97; 95 %-KI: [0,91; 53,51]; p = 0,062) (Tabelle 4-105 und Abbildung 4-72). Die beiden Studien sind homogen (p = 0,992) (Abbildung 4-73).



KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date: 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-72: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse



Test for overall effect on KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189, p-value: 0.062

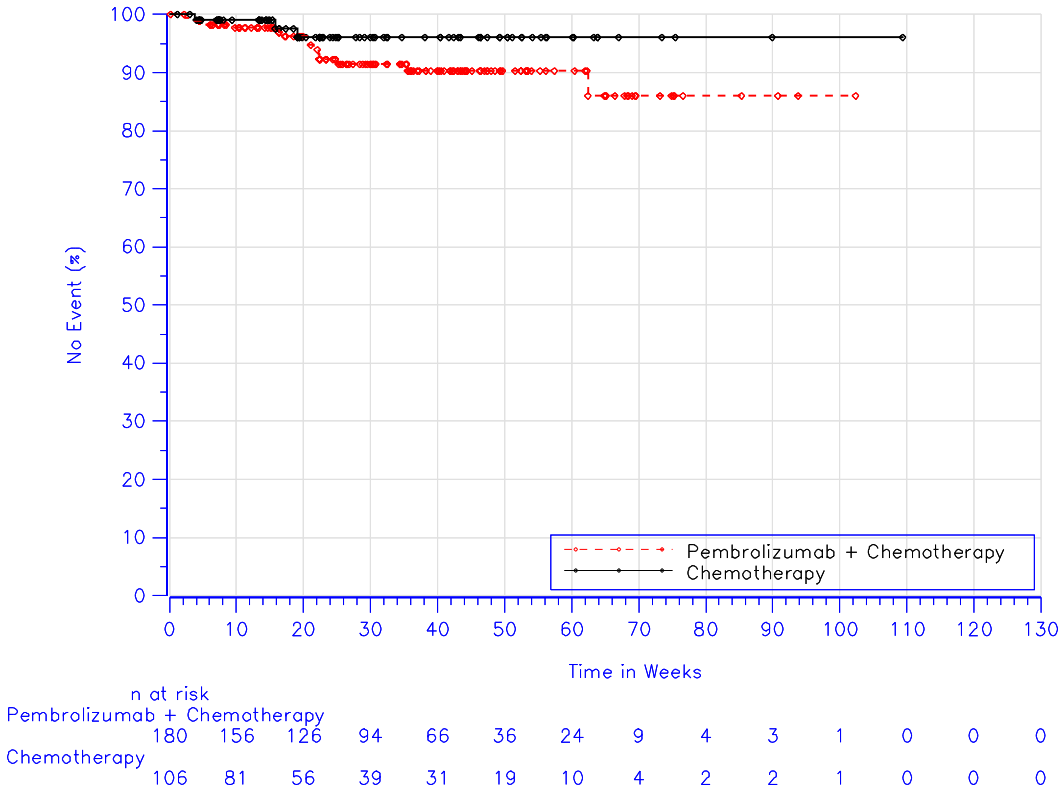
Heterogeneity test, p-value: 0.992

KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date 08NOV2017

Abbildung 4-73: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse

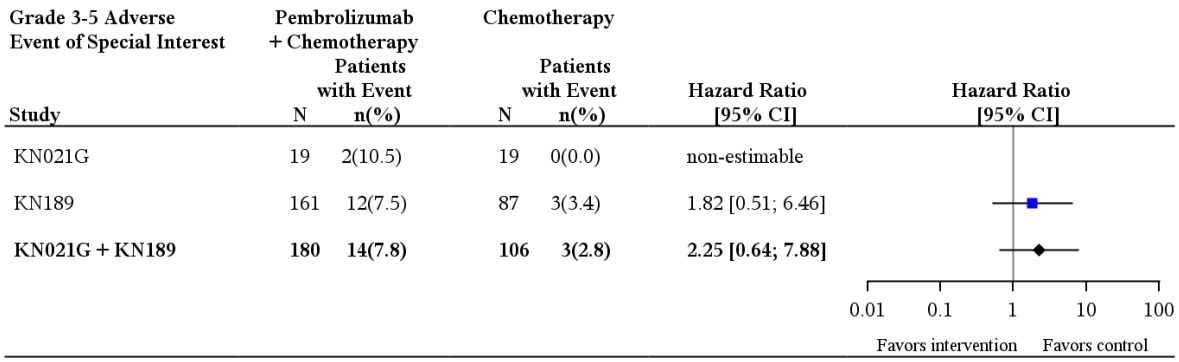
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus der Meta-Analyse (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Meta-Analyse bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 2,25; 95 %-KI: [0,64; 7,88]; p = 0,204) (Tabelle 4-105 und Abbildung 4-74). Die beiden Studien sind homogen (p = 0,991) (Abbildung 4-75).



KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date: 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-74: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse



Test for overall effect on KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189, p-value: 0.204
Heterogeneity test, p-value: 0.991
KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date 08NOV2017

Abbildung 4-75: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Meta-Analyse

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse aus der Meta-Analyse (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Meta-Analyse

Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c]**			**Platinbasierte Chemotherapie[c]**			**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c] vs. platinbasierte Chemotherapie[c]**	
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	180	15 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	106	7 (6,6)	Nicht erreicht [72,3; -]	1,05 [0,42; 2,59]	0,921
Augenerkrankungen	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	180	2 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	180	2 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	180	5 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	106	1 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,80 [0,32; 24,33]	0,351
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	180	2 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	106	1 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,10; 11,73]	0,960
Untersuchungen	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	180	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	180	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c]			Platinbasierte Chemotherapie[c]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[c] vs. platinbasierte Chemotherapie[c]	
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**
Psychiatrische Erkrankungen	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	180	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	180	10 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	106	1 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	4,97 [0,63; 38,89]	0,127
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	180	3 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	106	2 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,11; 3,84]	0,622
Soziale Umstände	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	180	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	106	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Datenschnitt: 08. November 2017
c: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
d: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate und stratifiziert nach Studie
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Meta-Analyse der beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-106).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) sowie für die Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten aus den beiden Studien werden die in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Subgruppen analysiert. Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür die Cochran`s-Q-Statistik gewählt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist das Problem des multiplen Testens zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5$ % zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Subgruppenanalysen der TPC Survey Population für TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen für die Studien KEYNOTE 189, KEYNOTE 021G sowie die Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten aus beiden Studien (jeweils TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) insgesamt 248 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-107). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5$ % sind demnach statistisch etwa 12 falsch positive Ergebnisse in den Interaktionstestungen zu erwarten, tatsächlich beobachtet wurden 12 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher

Effektmodifikationen alleine aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 58,7% mindestens 12 falsch positiven Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wird, beträgt unter den gleichen Bedingungen < 0,1%.

Tabelle 4-107: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen für die Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen[a]	248
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (α = 0,05)	12
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei α = 0,05	12
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 9 falsch positiven Interaktionstests[b]	58,7 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest[b]	< 0,1 %

a: Die Summe aller durchgeführten Testungen in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ergibt sich aus den Testungen für jede individuelle Studie sowie der Meta-Analyse (201 + 47 = 248 Testungen).

b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation

KEYNOTE 189:

Krankheitssymptomatik: 20 Endpunkte mit jeweils 8 Subgruppen abzüglich 7 „n. a./n.c." = 153 Testungen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 Endpunkte mit jeweils 8 Subgruppen = 48 Testungen

Insgesamt KEYNOTE 189: 201 Testungen (10 positive Interaktionswerte)

Meta-Analyse:

Mortalität: 1 Endpunkt mit 8 Subgruppen = 8 Testungen

Krankheitssymptomatik: 1 Endpunkt mit 3 Subgruppen = 3 Testungen

Unerwünschte Ereignisse: 7 Endpunkte mit jeweils 7 Subgruppen abzüglich 13 „n. a/n.c.." = 36 Testungen

Insgesamt Meta-Analyse: 47 Testungen (2 positive Interaktionswerte)

n.a.: Nicht anwendbar; n.c.: Nicht berechnet; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Quelle: eigene Berechnung durch MSD.

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (vgl. Abbildung 4-1) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wurden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier beigelegt (81).

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Interaktionstests aus den Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten aus beiden Studien (jeweils TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) dargestellt. Für die Endpunkte der Kategorien Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, für die keine meta-analytische Darstellung möglich war, werden die Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Studie KEYNOTE 189 präsentiert.

Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-108 bis Tabelle 4-109) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse der Interaktionstests für die patientenberichteten Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, die für Subgruppenanalysen aus der Studie KEYNOTE 189 durchgeführt wurden. Ergebnisse mit einem positiven Interaktionstest ($p < 0,05$) werden jeweils fett dargestellt.

Insgesamt wurden 10 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Alter (<65 vs. ≥ 65 Jahre):

  Positiver Interaktionstest für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,006$)

- Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥1):

  Positiver Interaktionstest für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,024$) und für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,023$)

- Subgruppe Region (EU vs. Nicht-EU):

  Positiver Interaktionstest für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,004$)

- Subgruppe Raucher (Nie vs. Ehemals / Aktiv):

  Positiver Interaktionstest für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,029$), die Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13 ($p = 0,017$) und die Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) EORTC QLQ-LC13 ($p = 0,018$)

- PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. TPS ≥ 1 %):

  Positiver Interaktionstest für die Symptomsubskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 ($p = 0,022$), die Symptomsubskalen Periphere Neuropathie ($p = 0,013$) und Schmerzen (Arm/Schulter) ($p = 0,011$) des EORTC QLQ-LC13

Krankheitssymptomatik

Tabelle 4-108: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Krankheitssymptomatik der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 189[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**							
Endpunkte	**Alter (<65 vs. ≥ 65 Jahre)**	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG Status (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Nicht-EU)**	**Raucher (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**	**Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin)**	**PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs TPS ≥ 1 %)**
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	0,574	0,471	0,811	0,851	**0,029[b]**	0,735	0,970	0,695
Übelkeit und Erbrechen	0,477	0,320	0,858	0,388	0,485	0,104	0,643	0,874
Schmerzen	0,274	0,933	0,186	0,920	0,980	0,416	0,301	0,278
Dyspnoe	**0,006[b]**	0,687	**0,024[b]**	**0,004[b]**	0,052	0,690	0,229	0,948
Schlaflosigkeit	0,306	0,179	0,713	0,928	0,181	n.a.	0,573	**0,022[b]**
Appetitverlust	0,793	0,435	0,429	0,667	0,743	0,398	0,176	0,238
Verstopfung	0,447	0,328	0,866	0,084	0,373	0,831	0,155	0,403
Diarrhö	0,280	0,620	0,842	0,264	0,700	0,421	0,601	0,584
EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen (10 Punkte)								
Dyspnoe	0,693	0,724	0,173	0,698	0,279	0,136	0,363	0,989
Husten	0,696	0,437	0,732	0,279	0,853	n.a.	0,763	0,731
Hämoptoe	n.c.	n.c.	n.c.	0,509	0,275	n.a.	0,402	n.c.
Mundschmerzen	0,157	0,479	0,069	0,775	0,619	0,780	0,391	0,235
Dysphagie	0,978	0,147	0,971	0,512	0,402	0,896	0,876	0,757
Periphere Neuropathie	0,737	0,225	0,705	0,375	0,434	0,775	0,826	**0,013[b]**
EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen (10 Punkte)								
Alopezie	0,387	0,255	0,284	0,835	**0,017[b]**	0,155	0,596	0,603
Schmerzen (Brust)	0,740	0,059	0,561	0,586	0,173	0,969	0,456	0,392
Schmerzen (Arm/Schulter)	0,665	0,379	0,875	0,504	**0,018[b]**	0,079	0,656	**0,011[b]**
Schmerzen (andere)	0,698	0,841	0,331	0,539	0,875	0,177	0,460	0,683
EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (10 Punkte)	0,582	0,305	0,955	0,620	0,384	0,422	0,597	0,613
EQ-5D VAS (7 Punkte)	0,849	0,533	0,610	0,643	0,321	0,225	0,828	0,672

Studie: KEYNOTE 189[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**							
Endpunkte	**Alter (<65 vs. ≥ 65 Jahre)**	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG Status (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Nicht-EU)**	**Raucher (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**	**Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin)**	**PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs TPS ≥ 1 %)**
a: Datenschnitt: 08. November 2017 b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0.05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; n.a.: Nicht anwendbar); n.c.: Nicht berechnet. Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala								

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-109: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 189[a] **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**						
	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG Status (0 vs. ≥1)**	**Region (EU vs. nicht-EU)**	**Raucher (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**	**Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin)**
EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen							
Globaler Gesundheitsstatus	0,339	0,232	0,930	0,617	0,151	0,867	0,975
Körperliche Funktion	0,687	0,198	**0,023[b]**	0,131	0,149	0,334	0,169
Rollenfunktion	0,623	0,522	0,211	0,140	0,682	0,542	0,909
Emotionale Funktion	0,320	0,635	0,618	0,654	0,324	0,196	0,479
Kognitive Funktion	0,482	0,444	0,171	0,328	0,068	0,953	0,778
Soziale Funktion	0,830	0,430	0,470	0,994	0,247	0,064	0,532

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0.05

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen der Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-110, Tabelle 4-111 und Tabelle 4-112) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen aus der Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G durchgeführt wurden. Ergebnisse mit einem positiven Interaktionstest ($p < 0,05$) werden jeweils fett dargestellt.

Insgesamt wurden zwei positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (männlich vs. weiblich):

  Positiver Interaktionstest für den Endpunkt Gesamtüberleben ($p = 0,035$)

- Subgruppe PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. TPS ≥ 1 %):

  Positiver Interaktionstest für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ($p = 0,012$)

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik nicht für alle Subgruppen Homogenitätstests berechnet.

Tabelle 4-110: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**							
Endpunkte	**Alter (<65 vs. ≥ 65 Jahre)**	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**	**ECOG Status (0 vs. ≥1)**	**Raucher (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**	**PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. TPS ≥ 1 %)**	**Platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin)**
Gesamtüberleben und Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod								
Gesamtüberleben	0,436	**0,035[c]**	0,340	0,519	0,292	0,231	0,418	0,936
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	0,457	0,501		0,343				

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Datenschnitt: 08. November 2017
c: p-Wert der Interaktion kleiner als 0.05

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Tabelle 4-111: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b] **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**						
	Alter (<65 vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG Status (0 vs. ≥1)**	**Raucher (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**	**PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. TPS ≥ 1 %)**	**Platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin)**
Unerwünschte Ereignisse - Time to Event							
Unerwünschte Ereignisse gesamt	0,588	0,512	0,649	0,170	0,708	0,495	0,561
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,803	0,081	0,856	0,324	0,795	0,096	0,994
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,831	0,447	0,605	0,386	0,270	**0,012[c]**	0,774
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0,319	0,590	0,366	n.a.	0,491	0,562	0,339

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017

b: Datenschnitt: 08. November 2017

c: p-Wert der Interaktion kleiner als 0.05

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-112: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b] **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**						
	Alter (<65 vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG Status (0 vs. ≥1)**	**Raucher (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**	**PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. TPS ≥ 1 %)**	**Platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin)**
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse - Time to Event							
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	0,295	0,500	0,134	0,983	0,992	0,826	0,626
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünchte Ereignisse	n.c.	n.c.	n.c.	n.a.	n.a.	n.c.	n.a.
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	n.a.	0,734	n.c.	n.a.	n.a.	n.c.	0,186

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017

b: Datenschnitt: 08. November 2017

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: Nicht anwendbar; n.c.: Nicht berechnet. Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05)

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest (p < 0,05) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Es werden die Ergebnisse der positiven Interaktionstests von den Subgruppenanalysen für die Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten der Studien KEYNOTE 189 + KEYNOTE 021G dargestellt. Für die Endpunkte der Kategorie Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, für die keine meta-analytische Darstellung möglich war, werden die Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Studie KEYNOTE 189 präsentiert.

Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Krankheitssymptomatik

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Dyspnoe mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 189[a]	**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**		**p-Wert für Interaktionstest (I^2)**
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	
Alter (Jahre)									
< 65 Jahre	85	34 (40,0)	5,78 [2,23; 19,52]	54	20 (37,0)	7,00 [3,58; 11,47]	1,60 [0,86; 2,96]	0,138	0,006 (86,62 %)
≥ 65 Jahre	76	28 (36,8)	7,43 [5,36; 15,57]	32	18 (56,3)	2,53 [1,41; 7,00]	0,45 [0,23; 0,88]	0,019	
ECOG-Leistungsstatus									
0	77	32 (41,6)	7,16 [2,20; 19,52]	41	14 (34,1)	9,00 [2,83; 11,30]	1,51 [0,76; 2,97]	0,237	0,024 (80,28 %)
≥ 1	84	30 (35,7)	7,43 [4,37; 15,57]	45	24 (53,3)	3,35 [1,68; 6,31]	0,54 [0,30; 0,97]	0,038	
Region									
EU	104	42 (40,4)	5,78 [2,69; 19,52]	59	23 (39,0)	7,00 [2,83; 11,47]	1,44 [0,83; 2,49]	0,191	0,004 (88,08 %)
nicht-EU	57	20 (35,1)	9,72 [5,36; -]	27	15 (55,6)	3,35 [1,41; 8,25]	0,34 [0,15; 0,76]	0,009	

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]		p-Wert für Interaktions-test (I^2)
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]	

a: Datenschnitt: 08. November 2017

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

d: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)

g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Erschöpfung mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]		p-Wert für Interaktions-test (I^2)
EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]	
Raucher									
Nie	21	12 (57,1)	2,00 [1,41; 8,21]	14	12 (85,7)	0,76 [0,69; 0,89]	0,27 [0,10; 0,72]	0,009	0,029 (79,04 %)
Ehemals / Aktiv	140	76 (54,3)	1,41 [0,76; 2,14]	72	45 (62,5)	1,48 [1,15; 2,37]	0,87 [0,60; 1,27]	0,476	

a: Datenschnitt: 08. November 2017

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

d: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)

g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Alopezie mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 189[a]	**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**		**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
EORTC QLQ-LC13 Alopezie	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	
Raucher									
Nie	21	9 (42,9)	3,15 [1,48; -]	14	8 (57,1)	2,10 [0,76; -]	0,42 [0,14; 1,24]	0,115	0,017 (82,47 %)
Ehemals / Aktiv	140	58 (41,4)	3,12 [2,14; -]	72	21 (29,2)	11,30 [4,99; -]	1,82 [1,07; 3,11]	0,027	

a: Datenschnitt: 08. November 2017

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

d: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)

g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Arm/Schulter) mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 189[a]	**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**		**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Arm/Schulter)	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	
Raucher									
Nie	21	5 (23,8)	Nicht erreicht [8,21; -]	14	7 (50,0)	2,53 [0,72; 7,62]	0,12 [0,02; 0,61]	0,011	0,018 (81,98 %)
Ehemals / Aktiv	140	35 (25,0)	Nicht erreicht [11,07; -]	72	18 (25,0)	Nicht erreicht [5,09; -]	0,96 [0,54; 1,70]	0,887	

a: Datenschnitt: 08. November 2017

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

d: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Pemetrexed + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]		p-Wert für Interaktions-test (I^2)
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Arm/Schulter)	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]	
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)									
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)									
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score									

Bei den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik lassen sich bei den Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 signifikante Ergebnisse bei folgenden Subgruppenmerkmalen feststellen:

- Alter in der Symptomskala Dyspnoe (Tabelle 4-113) des EORTC QLQ-C30,

In der Symptomskala Dyspnoe ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,006 in der Subgruppe der jüngeren Patienten (Alter < 65 Jahre) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 1,60; 95 %-KI: [0,86; 2,96]; p = 0,138). Hingegen liegt in der Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie vor (HR: 0,45; 95 %-KI: [0,23; 0,88]; p = 0,019).

Für das Subgruppenmerkmal Alter gibt es keine weiteren Effektmodifikationen über andere Morbiditätsendpunkte hinweg. Auch besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Dyspnoe durch den Faktor Alter als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation handelt es sich hierbei um einen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab. So zeigte sich in der Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Pemetrexed.

- ECOG-Leistungsstatus in der Symptomsubskala Dyspnoe (Tabelle 4-113) des EORTC QLQ-C30

In der Symptomskala Dyspnoe ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,024 in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG Leistungsstatus von 0 kein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 1,51; 95 %-KI: [0,76; 2,97]; p = 0,237). Hingegen liegt in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus ≥ 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie vor (HR: 0,54; 95 %-KI: [0,30; 0,97]; p = 0,038).

Für das Subgruppenmerkmal ECOG Leistungsstatus gibt es keine weiteren Effektmodifikationen über andere Morbiditätsendpunkte hinweg. Auch besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Dyspnoe durch den Faktor ECOG Leistungsstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation handelt es sich hierbei um einen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab. So zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG Leistungsstatus ≥ 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed.

- Region in der Symptomsubskala Dyspnoe (Tabelle 4-113) des EORTC QLQ-C30

In der Symptomskala Dyspnoe ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,004 in der Subgruppe der Patienten, die aus der Europäischen Union stammen, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 1,44; 95 %-KI: [0,83; 2,49]; p = 0,191). Hingegen liegt in der Subgruppe der Patienten aus nicht-EU Ländern ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie vor (HR: 0,34; 95 %-KI: [0,15; 0,76]; p = 0,009).

Für das Subgruppenmerkmal Region gibt es keine weiteren Effektmodifikationen über andere Morbiditätsendpunkte hinweg. Auch besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Dyspnoe durch den Faktor Region als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation handelt es sich hierbei um einen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab. So zeigte sich in der Subgruppe der Patienten aus nicht-EU Ländern ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed.

- Raucherstatus in den Symptomsubskalen Erschöpfung (Tabelle 4-114) des EORTC QLQ-C30, sowie Alopezie (Tabelle 4-115) und Schmerzen (Arm/Schulter) (Tabelle 4-116) des EORTC QLQ-LC13.

Bei der Symptomsubskala Erschöpfung ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,029 in der Subgruppe der Patienten, die nie geraucht haben, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,27; 95 %-KI: [0,10; 0,72]; p = 0,009). Wohingegen in der Subgruppe der Patienten, die früher geraucht haben oder noch aktiv rauchen, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vorliegt (HR: 0,87; 95 %-KI: [0,60; 1,27]; p = 0,476) (Tabelle 4-114).

In der Symptomsubskala Alopezie ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,017 in der Subgruppe der Patienten, die nie geraucht haben, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 0,42; 95 %-KI: [0,14; 1,24]; p = 0,115). In der Subgruppe der Patienten, die früher geraucht haben oder noch aktiv rauchen, hingegen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie vor (HR: 1,82; 95 %-KI: [1,07; 3,11]; p = 0,027) (Tabelle 4-115).

In der Symptomsubskala Schmerzen (Arm/Schulter) ist der Subgruppeneffekt ähnlich ausgeprägt wie in der Symptomsubskala Erschöpfung: Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,018 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten, die nie geraucht haben, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,12; 95 %-KI: [0,02; 0,61]; p = 0,011). Wohingegen in der Subgruppe der Patienten, die früher geraucht haben oder noch aktiv rauchen, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vorliegt (HR: 0,96; 95 %-KI: [0,54; 1,70]; p = 0,887) (Tabelle 4-116).

Für das Subgruppenmerkmal Raucherstatus zeigen die Effekte für die Subgruppe Raucher (nie vs. ehemals / Aktiv) in unterschiedliche Richtungen über die Morbiditätsendpunkte Erschöpfung sowie Schmerzen (Arm/Schulter) hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation der Endpunkte Erschöpfung sowie Schmerzen (Arm/Schulter) durch den Faktor Raucherstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 189[a]	**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**		
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Interaktionstest (I^2)**
ECOG-Leistungsstatus									
0	77	44 (57,1)	2,69 [1,41; 5,36]	41	20 (48,8)	4,07 [2,10; 7,43]	1,30 [0,75; 2,27]	0,354	0,023 (80,58 %)
≥ 1	84	31 (36,9)	7,39 [4,96; -]	45	25 (55,6)	2,37 [1,68; 4,86]	0,53 [0,30; 0,91]	0,022	

a: Datenschnitt: 08. November 2017

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

d: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Abnahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)

g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Bei den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich beim Fragebogen EORTC QLQ-C30 ein signifikantes Ergebnis bei folgendem Subgruppenmerkmal feststellen:

- ECOG-Leistungsstatus in der Funktionsskala Körperliche Funktion (Tabelle 4-117).

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,023 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus 0 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 1,30; 95 %-KI: [0,75; 2,27]; p = 0,354). Wohingegen in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus ≥ 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie vorliegt (HR: 0,53; 95 %-KI: [0,30; 0,91]; p = 0,022).

Für das Subgruppenmerkmal ECOG Leistungsstatus gibt es keine weiteren Effektmodifikationen über andere Endpunkte der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinweg. Auch besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf

die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Dyspnoe durch den Faktor ECOG Leistungsstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation handelt es sich hierbei um einen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab. So zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG Leistungsstatus ≥ 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie.

Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen der Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Gesamtüberleben

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[c]**			**Platinbasierte Chemotherapie[c]**			**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[c] vs. platinbasierte Chemotherapie[c]**		**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Gesamtüberleben	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	
Geschlecht									
Männlich	114	44 (38,6)	Nicht erreicht [12,6; -]	55	28 (50,9)	12,1 [8,1; -]	0,73 [0,45; 1,18]	0,200	0,035 (77,52 %)
Weiblich	68	16 (23,5)	Nicht erreicht [-; -]	53	30 (56,6)	11,0 [7,9; -]	0,31 [0,17; 0,59]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017

b: Datenschnitt: 08. November 2017

c: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

d: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariaten und stratifiziert nach Studie

g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Bei den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben lässt sich ein signifikantes Ergebnis bei folgendem Subgruppenmerkmal feststellen:

- Geschlecht (Tabelle 4-118).

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,035 ergibt sich in der Subgruppe der männlichen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,73; 95 %-KI: [0,45; 1,18]; p = 0,200). Wohingegen in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie vorliegt (HR: 0,31; 95 %-KI: [0,17; 0,59]; p < 0,001).

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht gibt es keine weiteren Effektmodifikationen über andere Morbiditätsendpunkte hinweg. Auch besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Dyspnoe durch den Faktor Geschlecht als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation handelt es sich hierbei um einen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab. So zeigte sich in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[c]**			**Platinbasierte Chemotherapie[c]**			**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[c] vs. platinbasierte Chemotherapie[c]**		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[f] [95 %-KI]**	**p-Wert[f,g]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Ausprägung der PD-L1-Expression									
TPS < 1 %	89	48 (53,9)	31,1 [17,1; 62,4]	58	43 (74,1)	13,0 [9,0; 17,3]	0,50 [0,33; 0,76]	0,001	0,012 (83,98 %)
TPS ≥ 1 %	91	60 (65,9)	12,9 [9,3; 20,7]	48	31 (64,6)	17,1 [9,0; 48,3]	1,08 [0,70; 1,67]	0,736	

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Datenschnitt: 08. November 2017
c: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
d: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate und stratifiziert nach Studie
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Bei den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) lässt sich ein signifikantes Ergebnis bei folgendem Subgruppenmerkmal feststellen:

- PD-L1-Expression (Tabelle 4-119).

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,012 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 % ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,50; 95 %-KI: [0,33; 0,76]; p = 0,001). Wohingegen in der Subgruppe der Patienten mit einer höheren PD-L1-Expression (≥ 1 %) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vorliegt (HR: 1,08; 95 %-KI: [0,70; 1,67]; p = 0,736).

Für das Subgruppenmerkmal PD-L1-Expression gibt es keine weiteren Effektmodifikationen über andere Morbiditätsendpunkte hinweg. Auch besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Dyspnoe durch den Faktor PD-L1-Expression als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation handelt es sich hierbei um einen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab. So zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 % ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed.

Fazit zu den Subgruppenanalysen

Insgesamt sind für die Subgruppenanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf der Studie KEYNOTE 189 und den Subgruppenanalysen der Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G wenige Effektmodifikationen in erkennbar. Allein auf Basis des alpha-Fehlers und des multiplen Testens sind bereits einige falsch-positive Ergebnisse zu erwarten. Da sich kein Muster über die verschiedenen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte hinweg für die einzelnen Subgruppen zeigt, geht MSD von keinen systematischen Effektmodifikationen in der TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus. Somit können die gesamten Ergebnisse dieser Population für die Ableitung des Zusatznutzens in Betracht gezogen werden.

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.

Um die Versorgungssituation in Deutschland gemäß Zulassungsstatus und Arzneimittelrichtlinie abzubilden, wurde die Rationale für die Behandlung mit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum im Rahmen einer Prüfarztbefragung (TPC Survey) vor Randomisierung erhoben. Die Ergebnisse basieren auf der TPC Survey Population, welche sowohl alle Patienten umfasst, die vor Randomisierung seitens der Prüfärzte für eine Therapie mit Cisplatin und Pemetrexed ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Arzneimittelrichtlinie des G-BA patientenindividuell Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed „off-label“ eingesetzt hat.

Für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) liegen mit den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G zwei Phase III RCT von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der vom G-BA benannten zVT platinbasierte Chemotherapie vor, welche im Rahmen einer Meta-Analyse auf Basis patientenindividueller Daten zusammengefasst werden. Die Auswertung patientenberichteter Endpunkte in den Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde, bedingt durch Abweichungen der in den Studien erhobenen Endpunkte nur auf Einzelstudienebene durchgeführt.

Tabelle 4-120: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a]			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**			**Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a] vs. platinbasierte Chemotherapie[a]**	
Studien: KEYNOTE 189[b] + KEYNOTE 021G[b]	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d,e]**
Mortalität[f]								
Gesamtüberleben	182	60 (33,0)	Nicht erreicht [-;-]	108	58 (53,7)	12,1 [8,9; 20,9]	0,55 [0,38;0,79]	0,001
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	182	109 (59,9)	8,1 [6,5; 9,3]	108	85 (78,7)	5,1 [4,8; 7,0]	0,66 [0,49;0,88]	0,004

Studien: KEYNOTE 189[b] + KEYNOTE 021G[b]	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a]			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a] vs. platinbasierte Chemotherapie[a]	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Morbidität								
Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen[g]								
Erschöpfung	161	88 (54.7)	1,4 [1,1; 2,1]	86	57 (66,3)	1,4 [0,8; 1,6]	0,73 [0,52; 1,03]	0,071
Übelkeit und Erbrechen	161	79 (49,1)	2,1 [1,4; 4,9]	86	46 (53,5)	1,6 [1,4; 5,3]	094 [0,65; 1,37]	0,748
Schmerzen	161	71 (44,1)	5,3 [2,5; 8,3]	86	43 (50,0)	2,6 [1,5; 5,3]	0,77 [0,52; 1,14]	0,195
Dyspnoe	161	62 (38,5)	7,4 [3,5; 19,5]	86	38 (44,2)	5,1 [2,8; 9,0]	0,88 [0,58; 1,35]	0,564
Schlaflosigkeit	161	49 (30,4)	Nicht erreicht [8,0; -]	86	34 (39,5)	4,1 [2,6; -]	0,71 [0,45; 1,12]	0,140
Appetitverlust	161	60 (37,3)	7,2 [4,9; -]	86	33 (38,4)	6,9 [2,8; -]	1,02 [0,66; 1,58]	0,917
Verstopfung	161	54 (33,5)	9,7 [8,0; -]	86	42 (48,8)	2,5 [1,6; 9,0]	0,59 [0,38; 0,90]	0,013
Diarrhö	161	49 (30,4)	Nicht erreicht [5,2; -]	86	28 (32,6)	11,3 [4,8; -]	0,92 [0,57; 1,48]	0,718
Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen[g]								
Dyspnoe	161	92 (57,1)	2,1 [1,4; 2,9]	86	47 (54,7)	2,6 [1.7; 3.7]	1,13 [0,78; 1,61]	0,521
Husten	161	53 (32,9)	15,2 [5,4; 15,6]	86	27 (31,4)	11,5 [4.1; -]	1,04 [0,65; 1,67]	0,863
Hämoptoe	161	7 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	86	7 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,16; 1,31]	0,144
Mundschmerzen	161	60 (37,3)	7,4 [3,1; -]	86	26 (30,2)	Nicht erreicht [3.0; -]	1,21 [0,75; 1,94]	0,442
Dysphagie	161	31 (19,3)	Nicht erreicht [11,5; -]	86	21 (24,4)	11,8 [7.4; -]	0,72 [0,41; 1,26]	0,249
Periphere Neuropathie	161	65 (40,4)	6,0 [3,2; 9,0]	86	34 (39,5)	5,1 [2.9; 11.5]	0,84 [0,55; 1,29]	0,430
Alopezie	161	67 (41,6)	3,1 [2,1; -]	86	29 (33,7)	11,3 [4.8; -]	1,33 [0,85; 2,10]	0,215
Schmerzen (Brust)	161	46 (28,6)	12,1 [8,0; 19,5]	86	21 (24,4)	11,8 [7,4; -]	1,11 [0,65; 1,91]	0,694
Schmerzen (Arm/Schulter)	161	40 (24,8)	Nicht erreicht [11,1; -]	86	25 (29,1)	Nicht erreicht [3,6; -]	0,75 [0,45; 1,25]	0,265
Schmerzen (andere)	161	60 (37,3)	7,6 [4,3; -]	86	38 (44,2)	3,0 [2,6; 8,6]	0,71 [0,46; 1,09]	0,116
Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte (bzw. 7 Punkte) der EQ-5D VAS[g]								
EQ-5D VAS (10 Punkte)	161	71 (44,1)	5.1 [2,8; 7,8]	86	42 (48,8)	2.6 [1,4; 4,8]	0,83 [0,56; 1,24]	0,363
EQ-5D VAS (7 Punkte)	161	78 (48,4)	3.1 [2,1; 5,8]	86	45 (52,3)	2,1 [1,4; 4,5]	0,88 [0,60; 1,28]	0,502
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod[f]								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	182	105 (57,7)	10,2 [8,3; 12,0]	108	83 (76,9)	6,0 [4,9; 7,6]	0,60 [0,45; 0,80]	< 0,001

Studien: KEYNOTE 189[b] + KEYNOTE 021G[b]	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a] N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Platinbasierte Chemotherapie[a] N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a] vs. platinbasierte Chemotherapie[a] Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[g]								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatuus	161	70 (43,5)	5,2 [2,3; 9,7]	86	40 (46,5)	4,1 [2,5; 7,0]	1,02 [0,68; 1,52]	0,939
Körperliche Funktion	161	75 (46,6)	5,2 [2,7; 7,8]	86	45 (52,3)	2,9 [2,1; 4,9]	0,84 [0,57; 1,23]	0,369
Rollenfunktion	161	74 (46,0)	3,1 [1,7; 7,8]	86	43 (50,0)	2,7 [1,9; 5,0]	0,90 [0,62; 1,33]	0,605
Emotionale Funktion	161	49 (30,4)	17,7 [8,0; 17,7]	86	30 (34,9)	12,5 [3,6; -]	0,87 [0,55; 1,38]	0,555
Kognitive Funktion	161	73 (45,3)	5,5 [2,5; 7,4]	86	39 (45,3)	3,6 [2,2; 7,2]	0,95 [0,64; 1,42]	0,809
Soziale Funktion	161	87 (54,0)	2,1 [1,6; 4,8]	86	47 (54,7)	1,9 [1,4; 3,4]	0,90 [0,63; 1,30]	0,579
Unerwünschte Ereignisse[h]								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	180	180 (100,0)	0,4 [0,3; 0,6]	106	103 (97,2)	0,4 [0,4; 0,6]	1,05 [0,82; 1,34]	0,707
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[i]	180	78 (43,3)	66,0 [35.3; -]	106	52 (49,1)	35,4 [16,6; -]	0,79 [0,56; 1,13]	0,196
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	180	108 (60,0)	18,0 [13,3; 26,3]	106	74 (69,8)	14,6 [9,4; 18,0]	0,74 [0,55; 0,9957]	0,047
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	180	41 (22,8)	76,6 [69,6; -]	106	17 (16,0)	Nicht erreicht [79,7; -]	1,05 [0,59; 1,87]	0,859
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	180	31 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	106	12 (11,3)	Nicht erreicht [72,3; -]	1,31 [0,67; 2,57]	0,424
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	180	13 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	106	1 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	6,97 [0,91; 53,51]	0,062
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	180	14 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	106	3 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,25 [0,64; 7,88]	0,204

a: Als Chemotherapie wurde im Rahmen der Studien die Kombination aus Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin untersucht.

b: Datenschnitt KEYNOTE 189: 08. November 2017; Datenschnitt KEYNOTE 021G: 31. Mai 2017

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Meta-Analyse: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariaten und stratifiziert nach Studie. Ergebnisse der Studie KEYNOTE 189 basieren auf Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)

e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)

f: Anzahl der Patienten: Intention to Treat (ITT); Ergebnisse basieren auf den Ergebnissen der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 + KEYNOTE 021G

g: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS); Ergebnisse basieren allein auf der Studie KEYNOTE 189; Ergebnisse basieren auf den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 189

h: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated (ASaT); Ergebnisse basieren auf den Ergebnissen der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 + KEYNOTE 021G

AEOSI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich auf Basis der Meta-Analyse der beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,55; 95 %-KI: [0,38; 0,79]; p = 0,001). Das Ergebnis entspricht einer Verringerung des relativen Sterberisikos für die Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie um 45 %.

Morbidität

Basierend auf der Meta-Analyse der beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,60; 95 %-KI: [0,45; 0,80]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten im Pembrolizumab-Arm bei 10,2 Monaten (95 %-KI: [8,3; 12,0]) und bei Patienten im Chemotherapie-Arm bei 6,0 Monaten (95 %-KI: [4,9; 7,6]).

Auf Basis der Einzelstudie KEYNOTE 189 zeigt sich für die Krankheitssymptomatik für die Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Effekt (HR: 0,59; 95 %-KI: [0,38; 0,90]; p = 0,013) hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie. In allen weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in keiner der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse basieren auf der Meta-Analyse der beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G. Für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR: 0,74; 95 %-KI: [0,55; 0,9957]; p = 0,047.

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Interaktionstests zeigen über alle untersuchten Endpunkte hinweg keinen Hinweis auf systematische Effektmodifikationen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-121: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
KEYNOTE 001[a] (NCT01295827)	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 92 Monate	Randomisierte Lungenkarzinom-Kohorte mit nicht-vorbehandelten Patienten – *Kohorte F-1*: Interventionsarm I: Pembrolizumab 2 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen Interventionsarm II: Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen Interventionsarm III: Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle zwei Wochen
KEYNOTE 021[b] (NCT02039674)	ja	ja	laufend	Studiendauer: 92 Monate	*Kohorte A* Interventionsarm: Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen UND Carboplatin AUC 6 i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Paclitaxel 175 oder 200 mg/m² i. v. alle drei Wochen *Kohorte B* Interventionsarm: Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen UND Carboplatin AUC 6 i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Paclitaxel 175 oder 200 mg/m² i. v. und Bevacizumab 15 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Kohorte C Interventionsarm: Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen UND Carboplatin AUC 5 i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen für 4 Zyklen *Kohorte D:* Interventionsarm: Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen UND Ipilimumab (0,3; 1 oder 3mg/kg) i. v. alle drei Wochen *Kohorte E:* Interventionsarm: Pembrolizumab 2 mg/kg i. v. alle drei Wochen UND Erlotinib 150 mg p. o. täglich *Kohorte F:* Interventionsarm: Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg i. v. alle drei Wochen UND Gefitinib 250 mg p. o. täglich *Kohorte G:* Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Carboplatin AUC 5 i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> Carboplatin AUC 5 i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen. Patienten aus dem Kontrollarm konnten nach Progress Pembrolizumab-Monotherapie erhalten (maximal 24 Monate). *Kohorte H:* <u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg i. v. alle drei Wochen UND Ipilimumab (0,3; 1 oder 3mg/kg) i. v. alle drei Wochen für 4 Zyklen. Danach können die Patienten Pembrolizumab-Monotherapie erhalten.
KEYNOTE 024[b] (NCT02142738)	ja	ja	laufend	57 Monate	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> Platin-Chemotherapie: Carboplatin AUC 5 oder AUC 6 i. v. alle drei Wochen ODER Cisplatin 75 mg/m² i. v. alle drei Wochen in Kombination mit: Gemcitabin 1.250 mg/m² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3 wöchigen Zyklus ODER Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen ODER

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Paclitaxel 200 mg/m² i. v. alle drei Wochen
KEYNOTE 042 (NCT02220894)	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 72 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Kontrollarm: Carboplatin AUC 5 oder AUC 6 i. v. alle drei Wochen in Kombination mit: Paclitaxel 200 mg/m² i. v. alle drei Wochen ODER Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen
KEYNOTE 189 (NCT02578680)	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 39 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Carboplatin AUC 5 i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen ODER Cisplatin 75 mg/m² i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen Kontrollarm: Carboplatin AUC 5 i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen ODER Cisplatin 75 mg/m² i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle drei Wochen
KEYNOTE 598 (NCT03302234)	nein	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 74 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Ipilimumab 1 mg/kg i. v. alle sechs Wochen <u>Kontrollarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Placebo i. v. alle sechs Wochen
KEYNOTE 654 (NCT03322540)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 46 Monate	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Epacadostat 100 mg oral zweimal täglich <u>Kontrollarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Placebo oral für bis zu 35 Therapiezyklen
KEYNOTE 715 (NCT03322566)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 45 Monate	<u>Interventionsarm:</u> Epacadostat 100 mg oral zweimal täglich UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Platin-Chemotherapie i. v. alle drei Wochen. Vor Randomisierung wurde vom Prüfarzt für die Platin-Chemotherapie eine der drei Optionen gewählt: 1) Pemetrexed 500 mg/m^2 + Cisplatin 75 mg/m^2 für 4 Zyklen gefolgt von Pemetrexed 500 mg/m^2 Q3W (Nicht-Plattenepithel Histologie) oder 2) Pemetrexed 500 mg/m^2 +

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Carboplatin AUC 5 Q3W für 4 Zyklen gefolgt von Pemetrexed 500 mg/m^2 Q3W (Nicht-Plattenepithel Histologie) oder 3) Paclitaxel 175-200 mg/m^2 + Carboplatin AUC 5-6 Q3W für 4 Zyklen (Plattenepithel Histologie) <u>Kontrollarm:</u> Placebo oral UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Platin-Chemotherapie i. v. alle drei Wochen
KEYNOTE 764 (NCT03562871)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 27 Monate	<u>Interventionen:</u> <u>Kohorte A (PD-L1 TPS ≥ 50 %):</u> Phase I: O102 100µg s. c. alle drei Wochen UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Phase II: A1: O102 100µg s. c. alle drei Wochen UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen A2: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Kohorte B (PD-L1 TPS < 50 %):</u> Phase I:

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					IO102 100µg s. c. alle drei Wochen UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Chemotherapie (Carboplatin AUC 5 und Pemetrexed 500 mg/m² i. v.) alle drei Wochen für vier Zyklen gefolgt von Pemetrexed Erhaltungstherapie nach Ermessen des Prüfarztes Phase II: B1: IO102 100µg s. c. alle drei Wochen UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Chemotherapie (Carboplatin AUC 5 und Pemetrexed 500 mg/m² i. v.) alle drei Wochen für vier Zyklen gefolgt von Pemetrexed Erhaltungstherapie nach Ermessen des Prüfarztes B2: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Chemotherapie (Carboplatin AUC 5 und Pemetrexed 500 mg/m² i. v.) alle drei Wochen für vier Zyklen gefolgt von Pemetrexed Erhaltungstherapie nach Ermessen des Prüfarztes
PN 386 (NCT02638090)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 58 Monate	<u>Interventionsarm (Phase 1):</u> <u>Level 1:</u> Vorinostat 200 mg oral täglich UND

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Level 2: Vorinostat 400 mg oral täglich UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Interventionsarm (Phase Ib): Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Vorinostat 200 mg oral täglich Kontrollarm A: Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen Kontrollarm B: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Vorinostat 200 mg oral täglich
3475-190 (NCT0259 1615)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 46 Monate	Interventionsarm A (Therapien jeweils i. v. alle drei Wochen): Plattenepithel-Histologie: Carboplatin AUC 6 für vier Zyklen UND Paclitaxel 200 mg/m² für vier Zyklen Nicht-Plattenepithel-Histologie: Carboplatin AUC 5 für vier Zyklen UND Pemetrexed 500 mg/m² alle für vier Zyklen *jeweils gefolgt von* *Pembrolizumab 200 mg*

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Interventionsarm B (Therapien jeweils i. v. alle drei Wochen): *Pembrolizumab 200 mg für vier Zyklen gefolgt von* Plattenepithel-Histologie: Carboplatin AUC 6 für vier Zyklen UND Paclitaxel 200 mg/m² für vier Zyklen Nicht-Plattenepithel-Histologie: Carboplatin AUC 5 für vier Zyklen UND Pemetrexed 500 mg/m² für vier Zyklen *jeweils gefolgt von* *Pembrolizumab 200 mg*
3475-387 (NCT02581943)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 36 Monate	Interventionsarm 1: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Interventionsarm 2: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Carboplatin AUC 1 wöchentlich UND Paclitaxel 25 mg/m² wöchentlich
3475-132 (NCT02444741)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 60 Monate	Phase I (nicht randomisiert): Gruppe 1: Pembrolizumab 100 mg i. v. alle drei Wochen und SBRT 50 Gray in 4 Fraktionen Gruppe 2: Pembrolizumab 100 mg i. v. alle drei Wochen und WFRT 45 Gray für in 15 Fraktionen Phase II (randomisiert): Interventionsarm I:

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Pembrolizumab maximal verträglichen Dosis der Phase I i. v. alle drei Wochen und SBRT 50 Gray in 4 Fraktionen <u>Interventionsarm II:</u> Pembrolizumab maximal verträglichen Dosis der Phase I i. v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm III:</u> Pembrolizumab maximal verträgliche Dosis der Phase I i. v. alle drei Wochen und WFRT 45 Gray in 15 Fraktionen <u>Interventionsarm IV:</u> Pembrolizumab + mögliche WFRT Pembrolizumab maximal verträgliche Dosis der Phase I i. v. alle drei Wochen. Schreitet die Krebserkrankung nach 6 Wochen fort, kann eine WFRT initiiert werden.

a: Die Studie KEYNOTE 001 ist eine offene, multizentrische, nicht-kontrollierte Phase-I-Studie in der Pembrolizumab bei Patienten mit progressiv lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Tumoren, insbesondere Melanom- oder NSCLC-Patienten untersucht wurde.

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

c: Beteiligung im Rahmen einer Kollaboration

AUC: Area Under the Curve; i. v.: Intravenös; KG: Körpergewicht; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q3W: Alle 3 Wochen; SBRT: Stereotaktische Strahlentherapie; s. c.: Subkutan; SOC: Systemorganklasse; TPS: Tumor Proportion Score; WFRT: Weitfeld-Strahlentherapie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-121 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-121 ist der 24.01.2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-121 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung bei Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % im indirekten Vergleich zum zbAM herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie[a]**
KEYNOTE 001	
Kohorte F-1	Keine kontrollierte Studie (Nicht E6)
KEYNOTE 021	
Kohorte A	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte B	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte C	Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte D	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte E	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte F	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte H	Anderer Kombinationspartner (Nicht E2)
KEYNOTE 024	Prüfintervention Monotherapie (Nicht E2)
KEYNOTE 042	Prüfintervention Monotherapie (Nicht E2)
KEYNOTE 598	Anderer Kombinationspartner (Nicht E2)
KEYNOTE 654	Anderer Kombinationspartner (Nicht E2)
KEYNOTE 764	Kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E7)
PN 386	Anderer Kombinationspartner (Nicht E2)
3475-190	Abweichende Prüfintervention (Nicht E2)
3475-387	Abweichende Prüfintervention (Nicht E2)
3475-132	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung (Nicht E2)
a: Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen sind in Tabelle 4-5 in Abschnitt 4.2.2 erläutert.	

Tabelle 4-123: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die zVT bei Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % im indirekten Vergleich herangezogen wurden – RCT mit der zVT

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie[a]**
KEYNOTE 001	
Kohorte F-1	Keine kontrollierte Studie (Nicht E6)
KEYNOTE 021	
Kohorte A	Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte B	Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte C	Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte D	Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte E	Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte F	Abweichende Dosierung (Nicht E2)
Kohorte G	Abweichende Prüfintervention (Nicht E2)
Kohorte H	Anderer Kombinationspartner (Nicht E2)
KEYNOTE 189	Abweichende Prüfintervention (Nicht E2)
KEYNOTE 598	Kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E7)
KEYNOTE 654	Kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E7)
KEYNOTE 715	Abweichende Prüfintervention (Nicht E2)
KEYNOTE 764	Kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E7)
PN 386	Kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E7)
3475-190	Kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E7)
3475-387	Abweichende Prüfintervention (Nicht E2)
3475-132	Abweichende Dosierung (Nicht E2)
a: Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen sind in Tabelle 4-6 in Abschnitt 4.2.2 erläutert.	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche zum zbAM und der zVT für indirekte Vergleiche

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 08.01.2019 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials auf der OVID-Plattform durchgeführt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben, konnte für die Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % keine direkt vergleichende Studie zwischen dem zbAM Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und der zVT Pembrolizumab-Monotherapie identifiziert werden. Daher wurde zusätzlich nach RCT gesucht, die für einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen dem zbAM und der zVT geeignet waren. Die Recherche nach Publikationen mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei Erwachsenen mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC in der Erstlinienbehandlung, deren Tumoren keine EGFR- oder ALK-positive Mutationen aufweisen und PD-L1 TPS ≥ 50 %, ergab 1.220 potenziell relevante Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=294) wurden die verbliebenen 926 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 919 Publikationen als nicht themenrelevant klassifiziert (Abbildung 4-76). Von den sieben im Volltext gescreenten Treffern konnten fünf als themenrelevant klassifiziert werden.

Nach der Recherche nach Publikationen mit der zVT Pembrolizumab-Monotherapie wurden die 926 Publikationen (ohne Duplikate) gemäß der Selektionskriterien in Abschnitt 4.2.2 hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 916 Publikationen anhand des Abstracts als nicht themenrelevant eingeordnet (Abbildung 4-77). Von zehn im Volltext gescreenten Treffern wurden vier Treffer zu zwei Studien als themenrelevant klassifiziert, sechs Treffer wurden nicht relevanten Studienregistereinträgen zugeordnet (siehe Anhang 4-C).

Für den indirekten Vergleich wurden die verbliebenen Studien im Volltext analysiert und platinbasierte Chemotherapie als geeigneter Brückenkomparator identifiziert. Dabei erfüllten die Publikationen von Gandhi et al. über die Daten der Studie KEYNOTE 189 sowie der zugehörige Registereintrag auf ClinicalTrials.gov, die Publikation von Langer et al. und Borghaei et al. über die Daten der Studie KEYNOTE 021G die Einschlusskriterien für die im vorliegenden Dossier untersuchte Patientenpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für die Suche nach dem zbAM (85-88). Der Registereintrag wurde ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.3). Die Publikationen von Reck et al., Brahmer et al. und Huang et al. über die Daten der Studie KEYNOTE 024 (101-103) sowie der Registereintrag auf

ClinicalTrials.gov zur Studie KEYNOTE 042 (104) erfüllten die Einschlusskriterien für die im vorliegenden Dossier untersuchte Patientenpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für die Suche nach der zVT. Einzig der Treffer zur Studie KEYNOTE 715 (105) eignete sich aufgrund des Brückenkomparators nicht für einen indirekten Vergleich.

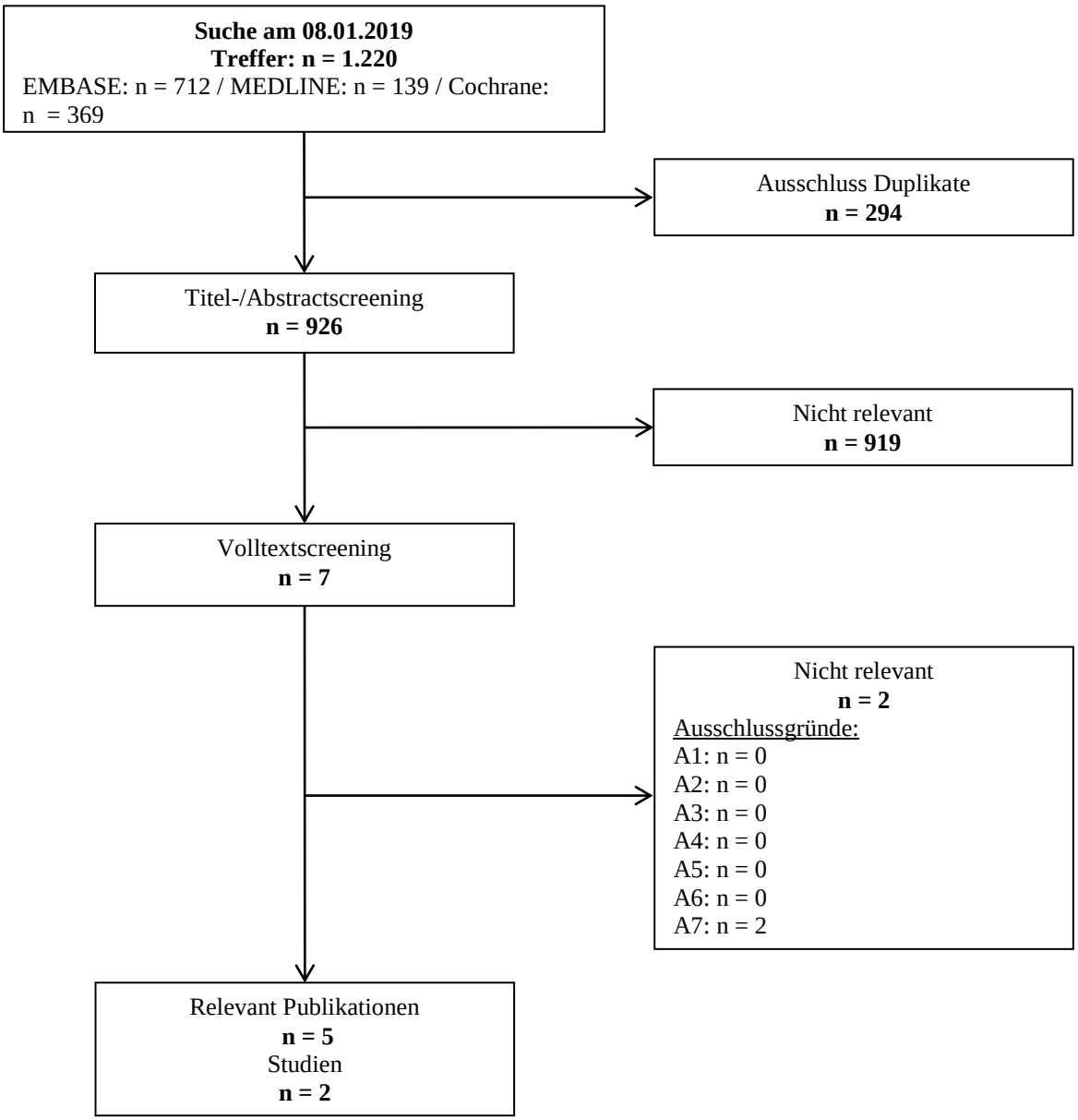


Abbildung 4-76: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM für indirekte Vergleiche

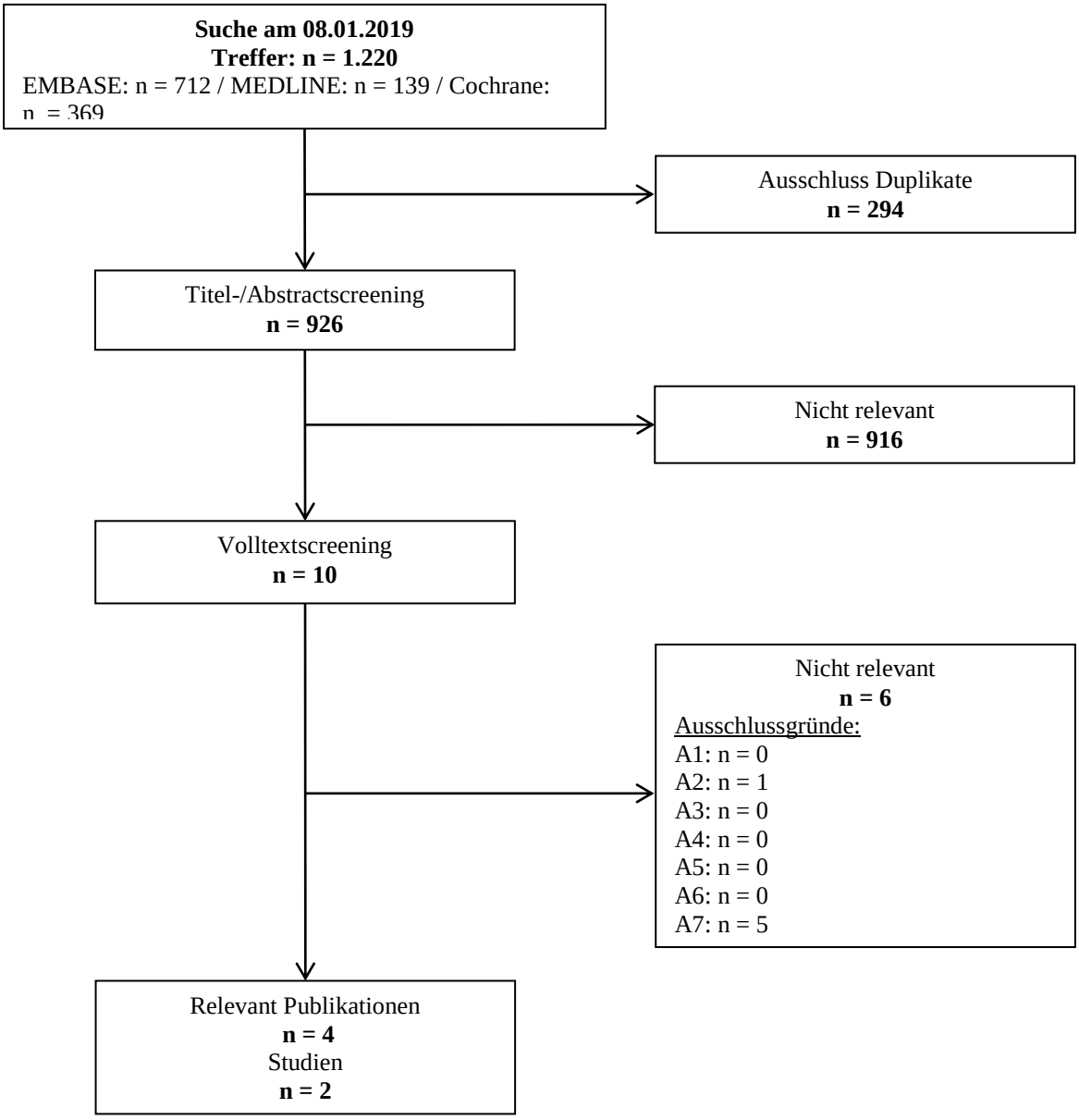


Abbildung 4-77: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-121) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Recherche erfolgte am 09.01.2019 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet. Die Suche für die bewertungsrelevante Population nach nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und PD-L1 TPS≥ 50 % ergab zwei relevante Studien zu Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie sowie zwei relevante Studien zu Pembrolizumab-Monotherapie, die jeweils über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet waren (Tabelle 4-124). Zusätzlich wurde eine relevante Studie zu Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel identifiziert, die jedoch nicht über einen geeigneten Brückenkomparator indirekt verglichen werden kann (siehe Tabelle 4-124). Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-124: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
KEYNOTE 189	ClinicalTrials.gov (88) EU-CTR (89) WHO-ICTRP (90) PharmNet.Bund (91)	ja	ja	laufend
KEYNOTE 715[c]	ClinicalTrials.gov (105) EU-CTR(106) WHO-ICTRP (107-112) PharmNet.Bund (113)	ja	ja	laufend
KEYNOTE 021G	ClinicalTrials.gov (92) WHO-ICTRP (93)	ja	ja	abgeschlossen[b]

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)
Studien mit der zVT				
KEYNOTE 024	ClinicalTrials.gov (114) EU-CTR (115) PharmNet.Bund (116)	ja	ja	laufend
KEYNOTE 042	ClinicalTrials.gov (104) EU-CTR (117) WHO-ICTRP (118, 119)	ja	nein	laufend

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

b: Mit der finalen Auswertung des Datenschnitts am 31. Mai 2017 der Kohorte G ist die Studie KEYNOTE 021 abgeschlossen.

c: Zusätzlich wurde eine relevante Studie zu Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel identifiziert, die jedoch nicht über einen geeigneten Brückenkomparator indirekt verglichen werden kann

EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: Weltgesundheitsorganisation; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-124 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-124 ist der 09.01.2019.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3) 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 4-125: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEY-NOTE 189	**ja**	**ja**	**nein**	**ja** (81, 94-96)	**ja** (88-91)	**ja** (85)
KEY-NOTE 021G	**ja**	**ja**	**nein**	**ja** (81, 96-98)	**ja** (92, 93)	**Ja** (86, 87)
KEY-NOTE 024	**ja**	**ja**	**nein**	**ja** (81, 96, 120, 121)	**ja** (114-116)	**ja** (101, 102, 122)
KEY-NOTE 042	**ja**	**ja**	**nein**	**ja** (81, 96, 123, 124)	**Ja** (104, 117-119)	**nein**

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

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.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-126: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche						
KEYNOTE 189	Phase-III Randomisiert Aktivkontrolliert Weltweit Multizentrisch Doppelblind Cross-Over[a]	Erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ohne vorangegangene systemische Chemotherapie	**Studienpopulation TPS ≥50 %**: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (Pemetrexed und Cisplatin/Carboplatin) (N= 155) Platin-Chemotherapie (Pemetrexed und Cisplatin/Carboplatin) (N= 85) Davon relevante Teilpopulation: **TPC Survey Population[b] Patienten mit PD-L1 TPS ≥50 %**: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (Pemetrexed und Cisplatin/Carboplatin) (N= 85)	Screening: bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie oder platinbasierter Chemotherapie bis zum: - Kompletten Ansprechen und Therapie mit Pembrolizumab für mind. 6 Monate - Fortschreiten der Krebserkrankung - Auftreten unzumutbarer Toxizität - Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen - Schwangerschaft - Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten - Noncompliance der Studienteilnehmer	143 Zentren in 16 Ländern: Australien (8) Belgien (2) Dänemark (3) Deutschland (11) Finnland (2) Frankreich (6) Großbritannien (7) Irland (5) Israel (6) Italien (12) Japan (4) Kanada (6) Niederlande (3) Österreich (8) Spanien (12) Vereinigte Staaten von Amerika (USA) (48) 01/2016 – ongoing Studienbeginn: 15.02.2016 Primärer Datenschnitt: 08.11.2017	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Sekundäre Endpunkte: Objektive Ansprechrate Dauer des Therapieansprechens Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Krankheits-symptomatik mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS Unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Platin-Chemotherapie (Pemetrexed und Cisplatin/Carboplatin) (N= 40)	- 35 Therapiezyklen erreicht wurden - Administrative Gründe Patienten, für die ein Fortschreiten der Erkrankung dokumentiert wurde, werden entblindet und können mit Pembrolizumab-Monotherapie in einer Crossover Phase weiter behandelt werden. Nachbeobachtung: mind. 30 Tage nach letzter Studienmedikation zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder nach Therapiewechsel; 90 Tage zur Erhebung von schweren unerwünschten Ereignissen oder Ereignissen von besonderem klinischem Interesse.	Ad hoc: Auswertung für ASCO 2019 (geplant) 21.09.2018	
KEYNOTE 021G	Randomisiert Phase II Multizentrisch Offen Aktivkontrolliert Cross-Over[a]	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht-plattenepithelialem	<u>Studienpopulation:</u> Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin)	Screening: bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-	26 Zentren in 2 Ländern: Taiwan Vereinigte Staaten von Amerika (USA)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Objektive Ansprechrate <u>Sekundäre Endpunkte:</u>

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ohne vorangegangener systemischer Chemotherapie	(N=60) Platin-Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin) (N=63) TPC Survey Population[b]: Patienten mit PD-L1 TPS ≥50 %: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin) (N=10) Platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin) (N=10)	Chemotherapie oder Chemotherapie bis zum: - Fortschreiten der Krebserkrankung - Auftreten unzumutbarer Toxizität - Schwangerschaft der Patientin - Non-Compliance - Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die im Konflikt mit einer Fortführung der Behandlung kontraindiziert sind - Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen[c] - Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten Nachbeobachtung: 30 Tage nach letzter Studienmedikation zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder nach Therapiewechsel; 90 Tage	Studienbeginn: 20. März 2014 1. Datenschnitt: 08. August 2016 2. Datenschnitt: 31. Dezember 2016 Finale Analyse: 31. Mai 2017 Ad-hoc Auswertung für ASCO: 01.12.2017	Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Dauer des Therapieansprechens Gesamtüberleben Unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				zur Erhebung von schweren unerwünschten Ereignissen oder Ereignissen von besonderem klinischem Interesse		
Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche						
KEYNOTE 024	Randomisiert Phase III Multizentrisch Offen Aktivkontrolliert Cross-Over[a]	Nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine positive PD-L1-Expression (TPS ≥ 50 %) und keine EGFR Mutation oder ALK Translokation aufweisen[d]	TPC Survey Population der Gesamtstudie[e]: Pembrolizumab-Monotherapie (N=75) Platin-Chemotherapie[f] (N=74)	Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab oder SOC bis zum: - Fortschreiten der Krebserkrankung - Auftreten unzumutbarer Toxizität - Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen - Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten Nachbeobachtung: 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder nach Therapiewechsel; 90 Tage zur Erhebung von	146 Zentren in 16 Ländern: Australien Österreich Belgien Kanada Frankreich Deutschland Ungarn Irland Israel Italien Japan Niederlande Neuseeland Spanien Vereinigtes Königreich Vereinigte Staaten Beginn: 05. September 2014 1. Datenschnitt: 09. Mai 2016	<u>Primärer Endpunkt:</u> Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Objektive Ansprechrate (ORR), Krankheits-symptomatik, Gesundheits-bezogene Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				schweren unerwünschten Ereignissen oder Ereignissen von klinischem Interesse	2. Datenschnitt: 05.01.2017 Post-hoc Datenschnitt: 10.07.2017	
KEYNOTE 042	Randomisiert Phase III Multizentrisch Offen Aktivkontrolliert Cross-Over[a]	Nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit lokal-fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine positive PD-L1-Expression (TPS ≥ 1 %) und keine EGFR Mutation oder ALK Translokation aufweisen[d]	TPC Survey Population der Gesamtstudie[e]: Pembrolizumab (N=125) Platin-Chemotherapie[f] (N=124)	Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab oder platinbasierte Chemotherapie bis zum: - Fortschreiten der Krebserkrankung - Auftreten unzumutbarer Toxizität - Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen - Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten Nachbeobachtung: 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder nach Therapiewechsel; 90 Tage zur Erhebung von schweren unerwünschten Ereignissen oder	196 Zentren in 32 Ländern: Argentinien Brasilien Bulgarien Chile China Estland Guatemala Hongkong Japan Kanada Kolumbien Lettland Litauen Malaysia Mexiko Peru Philippinen Polen Portugal Rumänien Russland Südafrika	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Sekundäre Endpunkte: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Objektive Ansprechrate (ORR), Unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Ereignissen von klinischem Interesse	Südkorea Schweden Schweiz Taiwan Thailand Tschechische Republik Türkei Ukraine Ungarn Vietnam Beginn: 21 November 2014 1. Datenschnitt: 26.02.2018 Finaler Datenschnitt (Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung): 04.09.2018	
a: Patienten im Chemotherapie-Arm konnten bei bestätigter Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) und entsprechender Eignung auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln (unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≤ 1, keine neu aufgetretenen oder progredienten Hirnmetastasen, ECOG-Leistungsstatus 0 oder 1, Patient erhielt keine andere Therapie außer der systemischen Chemotherapie im Rahmen der Studie, Patient erhielt keine palliative Strahlentherapie nach Studienbeginn, ausreichende Organfunktion und Laborwerte). b: Für den indirekten Vergleich wurde wegen der Vergleichbarkeit der Studien eine Teilpopulation der gesamten Studienpopulation der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G betrachtet. Diese Teilpopulation berücksichtigt die Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %. Des Weiteren werden nur diejenigen Patienten dargestellt, für die auf Basis des TPC Surveys eine begründete Off-Label Anwendung von Carboplatin gemäß AM-RL dokumentiert wurde. c: Die maximale Behandlungsdauer mit Pembrolizumab im Rahmen der Studie KEYNOTE 021G betrug 24 Monate. Bei vollständigem bestätigtem Ansprechen oder bei partiellem Ansprechen bzw. stabiler Erkrankung nach Erreichen der maximalen Zyklenzahl konnten die Patienten nach darauffolgender bestätigter Progression eine Behandlung mit Pembrolizumab neu beginnen („second course phase“) (97). Die Behandlung mit Carboplatin und Pemetrexed wurde gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation angewendet, eine maximale Behandlungsdauer für die jeweilige Therapie ist hier nicht zu entnehmen (5, 6). Im						

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Rahmen der Studie KEYNOTE 021G wurden die Patienten mit 4 Zyklen Carboplatin und Pemetrexed mit anschließender Erhaltungstherapie mit Pemetrexed alleine behandelt. d: Patienten, die eine neo-adjuvante oder adjuvante Behandlung erhalten haben, mussten ihre letzte Behandlung mindestens 6 Monate vor der Diagnose der metastasierenden Erkrankung erhalten haben. e: Um einen indirekten Vergleich zu ermöglichen, wurde die Studienpopulation der Studie KEYNOTE 024 auf Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie im metastasierenden Stadium und den vor Randomisierung gewählten Therapieoptionen Carboplatin + Pemetrexed und Cisplatin + Pemetrexed eingeschränkt. Des Weiteren werden nur diejenigen Patienten dargestellt, für die auf Basis des TPC Surveys eine begründete Off-Label Anwendung von Carboplatin gemäß AM-RL dokumentiert wurde. f: Im Rahmen der Studie KEYNOTE 024 wurde als Standard of Care Chemotherapie patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel. Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie konnten nach vier Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bekommen. Für den indirekten Vergleich wurden wegen der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators lediglich die Therapieoptionen Cisplatin + Pemetrexed und Carboplatin + Pemetrexed berücksichtigt. ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; AM-RL: Arzneimittel Richtlinie; ASCO: American Society of Clinical Oncology; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: Objektive Ansprechrate; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala					

Tabelle 4-127: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM für indirekte Vergleiche

Studie	**Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie**	**Platin-Chemotherapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
KEYNOTE 189	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie: - Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen - Pemetrexed 500 mg/m² als 10-minütige Infusion alle drei Wochen und - Cisplatin 75mg/ m² oder Carboplatin AUC 5 als 15- bis 60-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen. Behandlung bis zu maximal 35 Behandlungszyklen, zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die eine Weiterbehandlung verhindern, bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten, aufgrund einer Schwangerschaft der Studienteilnehmerin, Noncompliance mit den Studiennotwendigkeiten oder aus administrativen Gründen.	Platin-Chemotherapie: - Placebo Lösung als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen - Pemetrexed 500 mg/m² als 10-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen - Cisplatin 75mg/ m² oder Carboplatin AUC 5 als 15- bis 60-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen Behandlung bis zu maximal 35 Behandlungszyklen, zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die eine Weiterbehandlung verhindern, bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten, aufgrund einer Schwangerschaft der Studienteilnehmerin, Noncompliance mit den Studiennotwendigkeiten oder aus administrativen Gründen.	Begleitmedikationen, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind Nicht erlaubte Medikationen während des Screenings, der Behandlungs-, Cross-Over- oder zweite Studienphase: - Andere antineoplastische systemische oder biologische Therapien - Andere Chemo- oder Immuntherapien - Strahlentherapie - Lebendimpfstoffe Kortikosteroide (> 7 Tage Behandlung) ausgenommen für die Behandlung von unerwünschten Ereignissen oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten Chemotherapien
KEYNOTE 021G	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie:	Platin-Chemotherapie: - Carboplatin als 15- bis 60-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen	Begleitmedikationen, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind

Studie	**Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie**	**Platin-Chemotherapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
	- Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige intravenöse Infusion - Pemetrexed 500 mg/m² als 10-minütige Infusion alle drei Wochen und - Carboplatin als 15- bis 60-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen (Dosierung von AUC abhängig: 5) Behandlung bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten	(Dosierung von AUC abhängig: 5) - Pemetrexed 500 mg/m² als 10-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen Behandlung bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten	<u>Nicht erlaubte Medikationen</u> während des Screenings, der Behandlungs-, Cross-Over- oder zweite Studienphase: - Andere systemische oder biologische Therapien - Andere Chemo- oder Immuntherapien - Strahlentherapie - Lebendimpfstoffe - Kortikosteroide (> 7 Tage Behandlung) ausgenommen für die Behandlung von unerwünschten Ereignissen oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten Chemotherapien
AUC: Area Under the Curve			

Tabelle 4-128: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche

Studie	**Pembrolizumab-Monotherapie**	**Platinbasierte Chemotherapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
KEYNOTE 024	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen	Platinbasierte Kombinationschemotherapie[a]: - Carboplatin als 30- bis 60-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen (Dosierung von AUC abhängig: 5 oder 6) - Cisplatin 75 mg/m² als über 6- bis 8-stündige intravenöse Infusion alle drei Wochen	<u>Begleitmedikationen</u>, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind <u>Nicht erlaubte Medikationen</u> während der Screening- und Behandlungsphase: - Andere Immuntherapien als Pembrolizumab - Andere Chemotherapien - Operative Eingriffe zur Symptom- und Tumorkontrolle

Studie	**Pembrolizumab-Monotherapie**	**Platinbasierte Chemotherapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
	Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten	- Pemetrexed 500 mg/m² als 10-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie erfolgte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität	- Strahlentherapie - Lebendimpfstoffe - Glukokortikosteroide ausgenommen für die Behandlung von unerwünschten Ereignissen oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten platinbasierten Kombinationschemotherapie - Bisphosphonate oder anti-RANKL-Inhibitoren
KEYNOTE 042	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten	Platinbasierte Kombinationschemotherapie: - Carboplatin als 30- bis 60-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen (Dosierung von AUC abhängig: 5 oder 6) - Pemetrexed 500 mg/m² als 10-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen Behandlung mit Platin-Chemotherapien erfolgte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität	Begleitmedikationen, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind Nicht erlaubte Medikationen während der Screening- und Behandlungsphase: - Andere Immuntherapien als Pembrolizumab - Andere Chemotherapien - Andere zu untersuchende Medikationen als Pembrolizumab - Operative Eingriffe zur Symptom- und Tumorkontrolle - Strahlentherapie - Lebendimpfstoffe - Glukokortikosteroide ausgenommen für die Behandlung von unerwünschten Ereignissen oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten platinbasierten Kombinationschemotherapie - Bisphosphonate oder anti-RANKL-Inhibitoren
a: Im Rahmen der Standard of Care Chemotherapie konnte in der Studie KEYNOTE 024 patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt werden: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel. Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie konnten nach vier Zyklen einer platinbasierten Kombinations-chemotherapie mit Pemetrexed eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bekommen. Für den indirekten Vergleich wurden wegen der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators lediglich die Therapieoptionen Cisplatin + Pemetrexed und Carboplatin + Pemetrexed berücksichtigt. b: Im Rahmen der Standard of Care Chemotherapie konnte in der Studie KEYNOTE 042 patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt werden: Carboplatin +			

Studie	Pembrolizumab-Monotherapie	Platinbasierte Chemotherapie	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
Pemetrexed und Carboplatin + Paclitaxel. Für den Indirekten Vergleich wurden wegen der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators lediglich die Therapieoptionen Carboplatin + Pemetrexed berücksichtigt.			

AUC: Area Under the Curve; RANKL: Receptor Activator of NF-κB

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein indirekter Vergleich über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie durchgeführt. Für diesen indirekten Vergleich in der Population wurden vier Studien identifiziert, die die Wirksamkeit einer Pembrolizumab Therapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem NSCLC in der Erstlinienbehandlung, deren Tumoren PD-L1 mit einem TPS ≥ 50 % exprimieren und keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen aufweisen, untersuchen. Für alle vier Studien liegen patientenindividuelle Daten vor.

KEYNOTE 189

Studienziele

Das primäre Ziele der Studie KEYNOTE 189 waren die Bewertung des Gesamtüberlebens, sowie des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und entweder Cisplatin oder Carboplatin gegenüber der platinbasierten Chemotherapie aus Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin bei nicht-vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit nicht-plattenepithelialen NSCLC.

Studiendesign und Interventionen

Bei der Studie KEYNOTE 189 handelt es sich um die eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie der Phase-III, die die Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie bei nicht-vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen untersucht.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem PD-L1 Status (positiv vs. negativ), der Art der Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und dem Raucherstatus (nie vs. ehemals/ja) im Verhältnis 2:1 in die zwei Studienarme: Pembrolizumab 200 mg als intravenöse Infusion alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (N=85 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) oder Placebo als intravenöse Infusion alle drei Wochen in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (N=40 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %). Die Chemotherapie in beiden Behandlungsarmen bestand aus:

- Pemetrexed 500 mg/m² intravenöse Infusion am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen

  UND

- Carboplatin AUC-Wert 5 intravenöse Infusion am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für vier Zyklen

  ODER

- Cisplatin 75 mg/m^2 intravenöse Infusion am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für vier Zyklen

Die Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo erfolgte über 35 Anwendungen (Zyklen) oder bis eines der Abbruchkriterien eintrat: bestätigte Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1), unakzeptable unerwünschte Ereignisse, das zeitgleiche Auftreten einer Erkrankung, die die Gabe der Studienmedikation verhinderte, Entscheidung des Prüfarztes oder Entscheidung des Patienten die Studie abzubrechen, Schwangerschaft des Patienten, Noncompliance mit der Studienmedikation oder den Studienerfordernissen oder administrative Gründe, die zum Ausscheiden des Patienten aus der Studie führten. Die Behandlung mit Pemetrexed erfolgte ebenfalls bis eines der Abbruchkriterien eintrat. Die Behandlung mit einer Platin-Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin) erfolgte für 4 Zyklen oder bis eines der Abbruchkriterien eintrat. Mit bestätigter Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) wurden Patient und Prüfarzt entblindet. Patienten im Chemotherapie-Arm konnten dann bei entsprechender Eignung (unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≤ 1, keine neu aufgetretenen oder progredienten Hirnmetastasen, ECOG-Leistungsstatus 0 oder 1, Patient erhielt keine andere Therapie außer der systemischen Chemotherapie im Rahmen der Studie, Patient erhielt keine palliative Strahlentherapie nach Studienbeginn, ausreichende Organfunktion und Laborwerte) auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln.

Datenschnitte

Für die Studie KEYNOTE 189 sind neben der finalen Analyse zwei zusätzliche Interimanalysen präspezifiziert. Die Interimanalyse 1 war geplant, sobald der Einschluss in die Studie abgeschlossen und mind. 370 Ereignisse zum Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung dokumentiert wurden. Die im Dossier dargestellten Ergebnissen basieren auf den Auswertung der ersten Interimsanalyse vom 08. November 2017, die mit dem Zulassungsantrag bei der EMA eingereicht wurden (94). Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie werden die Daten aus der ersten Interimanalyse im Rahmen der Meta-Analyse herangezogen.

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie KEYNOTE 189 wurden folgende patientenrelevante Endpunkte untersucht:

- Mortalität
    - Gesamtüberleben
    - Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung
- Morbidität
    - Krankheitssymptomatik
        - Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
        - Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13
        - Visuelle Analogskala des EQ-5D
    - Gesundheitsbezogene Lebensqualität
        - Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Unerwünschte Ereignisse

KEYNOTE 021G

Studienziele

Die Ziele der Studie KEYNOTE 021G waren neben der Ermittlung der empfohlenen Phase 2 Dosierung die Bewertung des Gesamtüberlebens, der objektiven Ansprechrate sowie des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber der platinbasierten Chemotherapie aus Pemetrexed und Carboplatin bei nicht-vorbehandelten NSCLC Patienten.

Studiendesign und Interventionen

Bei der zweiten Studie handelt es sich um die Kohorte G der Studie KEYNOTE 021, einer offenen, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-II-Zulassungsstudie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin) im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem PD-L1 Status (positiv vs. negativ) in die zwei Studienarme: Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (N=10 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) oder platinbasierte Chemotherapie (N= 10 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %). Die Chemotherapie in beiden Behandlungsarmen bestand aus:

- Pemetrexed 500 mg/m² als intravenöse Infusion am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen

  UND

- Carboplatin AUC-Wert 5 als intravenöse Infusion am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für vier Zyklen

Patienten im Chemotherapie-Arm konnten bei bestätigter Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) und entsprechender Eignung (unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≤ 1, keine neu aufgetretenen oder progredienten Hirnmetastasen, ECOG-Leistungsstatus 0 oder 1, Patient erhielt keine andere Therapie außer der systemischen Chemotherapie im Rahmen der Studie, Patient erhielt keine palliative Strahlentherapie nach Studienbeginn, ausreichende Organfunktion und Laborwerte) auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse (31. Mai 2017) haben in der Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥50 % insgesamt 4 Patienten (40,0 %) aus dem Chemotherapie-Arm auf den Pembrolizumab-Arm gewechselt.

Ausführliche Informationen zum Studiendesign der Zulassungsstudie KEYNOTE 021G sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Entsprechend des Studiendesigns wurden Carboplatin und Pemetrexed als Vergleichstherapie im Kontroll-Arm der Studie KEYNOTE 021G gewählt. Die Studie wurde ausschließlich in den USA und Taiwan durchgeführt. In diesen Ländern sind beide Substanzen zugelassen und entsprechen dem dortigen Therapiestandard (125).

Datenschnitte

Für die Studie KEYNOTE 021 Kohorte G waren keine Interimanalysen präspezifiziert. Die Auswertung des primären Endpunkts Objektive Ansprechrate war für den Zeitpunkt geplant, zu dem alle Patienten mindestens sechs Monate in der Nachbeobachtungsphase waren. Für die Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei der Objektiven Ansprechrate wurde ein Unterschied von 18,4 % angenommen (97). Basierend auf diesen Annahmen wurde die Studie mit einem ersten Datenschnitt am 08. August 2016 ausgewertet und ein klinischer Studienbericht erstellt (1. Datenschnitt) (97). Im Rahmen des Zulassungsprozesses bei der EMA wurden die Wirksamkeitsendpunkte zum 31. Dezember 2016 (2. Datenschnitt) ausgewertet. Auf Anfrage der EMA wurde die finale Analyse aller Endpunkte zum 31. Mai 2017 durchgeführt. Für einen transparenten und vollständigen Gesamteindruck über den Verlauf der Studie werden die Ergebnisse des letzten Datenschnitts (finalen Analyse: 31. Mai 2017) in diesem Nutzendossier dargestellt und für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Rahmen der Meta-Analyse herangezogen.

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie KEYNOTE 021G wurden folgende patientenrelevante Endpunkte untersucht:

- Mortalität
    - Gesamtüberleben
    - Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung
- Unerwünschte Ereignisse

KEYNOTE 024

Studienziele

Die Ziele der Studie KEYNOTE 024 waren die Bewertung des Gesamtüberlebens, des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils, der objektiven Ansprechrate sowie des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber der platinbasierten Chemotherapie aus Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin bei nicht-vorbehandelten NSCLC Patienten

Studiendesign und Interventionen

Bei der Studie KEYNOTE 024 handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, deren Tumoren einen PD-L1 TPS ≥ 50 % aufweisen. Für das Zusammenfassen der Daten für eine Meta-Analyse wurden nur die Patienten mit einer nicht-plattenepithelialen Tumorhistologie betrachtet und zudem diejenigen Patienten selektiert, die vor Randomisierung durch den Prüfarzt für eine Therapie mit Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin ausgewählt wurden.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), Histologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial) und geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) in die zwei Studienarme: Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen (TPC Survey Population N=75) oder platinbasierte Chemotherapie (TPC Survey Population N=74). Als platinbasierte Chemotherapie standen fünf verschiedene Therapien zur Auswahl:

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

- Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen

- Paclitaxel 200 mg/m² alle drei Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag alle drei Wochen für 4-6 Zyklen

Die Patienten im Chemotherapie-Arm wurden mit der jeweiligen platinbasierten Chemotherapie bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt. Bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung (unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≤ 1, keine neu aufgetretenen oder progredienten Hirnmetastasen, ECOG–Leistungsstatus von 0 oder 1, bestätigter Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, Patient erhielt keine andere Therapie außer der platinbasierten Chemotherapie im Rahmen der Studie, Patient erhielt keine palliative Strahlentherapie nach Studienbeginn) konnten Patienten im Chemotherapie-Arm in den Pembrolizumab-Arm wechseln. Insgesamt wechselten zum Zeitpunkt der Primäranalyse (09. Mai 2016)28 Patienten (37,8 %) aus dem Chemotherapie-Arm in den Pembrolizumab-Arm. Die mediane Zeit bis zum Therapiewechsel wurde nicht erreicht

Ausführliche Informationen zum Studiendesign der Zulassungsstudie KEYNOTE 024 können im Modul 4 des Dossiers zu Pembrolizumab in der Erstlinienbehandlung bei Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen nachgelesen werden (126).

Datenschnitte

Für die Studie KEYNOTE 024 werden die Ergebnisse aus dem präspezifizierten Datenschnitt vom 09. Mai 2016 (Interimsanalyse 2) dargestellt. Dieser Datenschnitt gilt als primärer Datenschnitt, da die Endpunkte Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung zu diesem Zeitpunkt final waren und diese Ergebnisse bei der EMA für die Zulassung eingereicht wurden. Dieser Datenschnitt bildete zudem die Grundlage für die Nutzenbewertung der Pembrolizumab-Monotherapie durch den G-BA bei Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274). Somit liefert dieser Datenschnitt in der vorliegenden Nutzenbewertung die robustesten Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben und des Weiteren konsistente Daten zu der früheren Nutzenbewertung durch den G-BA.

Ergänzend werden für die Studie KEYNOTE 024 ebenfalls Daten zum Gesamtüberleben aus dem Datenschnitt Januar 2017 (ad hoc Analyse für Konferenz) sowie Daten zum Gesamtüberleben und Unerwünschten Ereignissen des letzten Datenschnitts von Juli 2017 (Finale Analyse für Überleben ohne Fortschreiten der Erkrankung) dargestellt, um eine Beurteilung der Konsistenz der Ergebnisse über die Datenschnitte und somit über die Zeit hinweg zu ermöglichen. Diese späteren Datenschnitte haben rein exploratorischen Charakter, wurden ad hoc durchgeführt und gelten daher für dieses Nutzendossier als nicht relevant für die Ableitung des Zusatznutzens.

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie KEYNOTE 024 wurden folgende patientenrelevante Endpunkte untersucht:

- Mortalität
    - Gesamtüberleben
    - Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung
- Morbidität
    - Krankheitssymptomatik
        - Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
        - Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13
        - Visuelle Analogskala des EQ-5D
    - Gesundheitsbezogene Lebensqualität
        - Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Unerwünschte Ereignisse

KEYNOTE 042

Studienziele

Das primäre Ziele der Studie KEYNOTE 042 war die Bewertung des Gesamtüberlebens von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber der platinbasierten Chemotherapie aus Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin bei nicht-vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit nicht-plattenepithelialen NSCLC.

Studiendesign und Intervention

Bei der Studie KEYNOTE 042 handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie, die Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien bei nicht vorbehandelten Patienten mit lokal-fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 positiv (TPS ≥ 1 %) sind und keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen aufweisen, vergleicht. Für die Darstellung der Ergebnisse als Meta-Analyse wird die Teilpopulation der Patienten mit einer nicht-plattenepithelialen Tumorhistologie im metastasierenden Stadium und einer PD-L1-Expression TPS ≥ 50 % betrachtet. Zusätzlich werden die Patienten selektiert, die vor Randomisierung durch den Prüfarzt eine Therapie mit Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin erhalten hätten (TPC Survey Population).

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), Histologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial), geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1-Expression (TPS 1 - < 50 % vs. TPS ≥ 50 %) in die zwei Studienarme: Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %N=90 oder platinbasierte Chemotherapie (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % N=86). Als platinbasierte Chemotherapie standen zwei verschiedene Therapien zur Auswahl:

- Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen und Cisplatin 75 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen

  UND

- Carboplatin AUC-Wert 5 oder 6 alle drei Wochen am ersten Tag

  ODER

- Paclitaxel 200 mg/m² alle drei Wochen am ersten Tag

Die Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm wurden mit der jeweiligen platinbasierten Chemotherapie bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt. Bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung (unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≤1, keine neu aufgetretenen oder progredienten Hirnmetastasen, ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1, bestätigte Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, Patient erhielt keine andere Therapie außer der platinbasierten Chemotherapie im Rahmen der Studie, Patient erhielt keine palliative Strahlentherapie nach Studienbeginn) konnten Patienten im Vergleichsarm in den Pembrolizumab-Arm wechseln. Insgesamt wechselten 16 Patienten (18,6 %) während der Studie bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse aus dem Vergleichsarm in den Pembrolizumab-Arm. Die mediane Zeit bis zum Therapiewechsel wurde nicht erreicht.

Für beide Studien, die KEYNOTE 024 und die KEYNOTE 042, liegen zudem die Daten der zulassungsrelevanten TPC Survey Population vor. Somit stimmen die Patientenpopulation inkl. der Ein- und Ausschlusskriterien und ebenso die spezifische Indikation der beiden Studien überein. Der Hauptunterschied besteht in den unterschiedlichen Crossover-Raten in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (KEYNOTE 024: 37,5 %; KEYNOTE 042: 18,6 %).

Datenschnitte

Für die Studie KEYNOTE 042 werden die Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnitts vom 26.02.2018 (Interimsanalyse 2) dargestellt. Dieser Datenschnitt gilt als primärer Datenschnitt, da die Endpunkte Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung zu diesem Zeitpunkt final waren und die Daten bei der EMA für die Zulassung eingereicht wurden.

Ergänzend werden für die Studie KEYNOTE 042 ebenfalls Daten zum Gesamtüberleben und Unerwünschten Ereignissen des Datenschnitts vom 04. September 2018 dargestellt, um eine

Beurteilung der Konsistenz der Ergebnisse über die Datenschnitte und somit über die Zeit hinweg zu ermöglichen (siehe Anhang 4-G).

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie KEYNOTE 024 wurden folgende patientenrelevante Endpunkte untersucht:

- Mortalität
    - Gesamtüberleben
    - Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung
- Unerwünschte Ereignisse

TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Die Wahl der Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne Treibermutationen oder unbekanntem Mutationsstatus im Stadium IV wird von nationalen Leitlinien anhand der Tumor PD-L1-Expression getroffen (10, 11). Dabei wird für Patienten, deren Tumorzellen einen PD-L1 TPS ≥ 50 % aufweisen, eine Pembrolizumab-Monotherapie als Standardtherapie empfohlen (10, 11). Hier hat Pembrolizumab den vorherigen Standard, eine platinbasierte Chemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum abgelöst und wurde vom G-BA als zVT für diese Patientenpopulation benannt (Angaben zur zVT finden sich in Abschnitt 4.2.1 oder auch in Abschnitt 3.1 in Modul 3B).

Die im Rahmen der Nutzenbewertung für diese Patientenpopulation eingeschlossenen Studien zum zbAM (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G) und zur zVT (KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) zur Verfügung stehenden Chemotherapieoptionen in den Kontrollarmen entsprechen den Empfehlungen der Leitlinien und der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland. Entsprechend dem Vorgehen in der Nutzenbewertung für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer), wird auch für die Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der TPC Survey herangezogen. Weitere Erläuterungen zur Rationale des TPC Survey finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die in den Tabellen Tabelle 4-129, Tabelle 4-130, Tabelle 4-131 und

Tabelle 4-132 genannten Gründe für die Therapierationale in den Studien KEYNOTE 189, KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 verdeutlichen, dass die Entscheidung eines Prüfarztes für oder gegen eine Carboplatin-basierte Kombinationschemotherapie auf Basis der individuellen Situation (z. B. Komorbiditäten, Allgemeinzustand, Alter, Patientenpräferenz) und in Anlehnung an die in Leitlinien gegebenen Empfehlungen gefällt wurde. Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed „Off-Label“ eingesetzt hat, werden den definierten TPC Survey Populationen zugeordnet. Eine Einteilung der Antwortkategorien erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben Kriterien. Die jeweiligen Fragenbögen der TPC Survey Population sind dem Dossier beigelegt (95, 98, 121, 124).

Tabelle 4-129 Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Study: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemoterapie[b] N[c] (%)	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] (%)	Gesamt N[c] (%)
Patienten in Population	**132**	**70**	**202**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Cisplatin zugewiesen wurden	**30 (22.7)**	**15 (21.4)**	**45 (22.3)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden	**102 (77.3)**	**55 (78.6)**	**157 (77.7)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden mit ausgefülltem Fragebogen	**102 (100.0)**	**55 (100.0)**	**157 (100.0)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden und die für die TPC Survey Population geeignet waren[d]	55 (41.7)	25 (35.7)	80 (39.6)
Wirksamkeitsbedenken von Cisplatin	5 (9.1)	1 (4.0)	6 (7.5)
Behandlung mit Cisplatin kontraindiziert	6 (10.9)	2 (8.0)	8 (10.0)
Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Carboplatin	16 (29.1)	8 (32.0)	24 (30.0)
Sicherheitsbedenken von Cisplatin	39 (70.9)	20 (80.0)	59 (73.8)
Behandlung in Deutschland zugelassen	3 (5.5)	1 (4.0)	4 (5.0)
Andere Gründe	5 (9.1)	3 (12.0)	8 (10.0)
In TPC Survey Population eingeschlossene Patienten	**85 (64.4)**	**40 (57.1)**	**125 (61.9)**

a: Datenschnitt: 08. November 2017

b: Platin-Chemotherapie / platinbasierte Chemotherapie : Cisplatin/Carboplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat, PD-L1 TPS ≥ 50 %

d: Der Prüfarzt konnte im TPC Survey mehrere Gründe für die Zuweisung eines Patienten zu einer Carboplatin Therapie angeben. Für den Einschluss in die TPC Survey Population musste lediglich ein valider Grund pro Patient vorliegen.

PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-130 Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Study: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] (%)	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] (%)	Gesamt N[c] (%)
Patienten in Population	**20**	**17**	**37**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden	**20 (100.0)**	**17 (100.0)**	**37 (100.0)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden mit ausgefülltem Fragebogen	**20 (100.0)**	**17 (100.0)**	**37 (100.0)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden und die für die TPC Survey Population geeignet waren[d]	**10 (50.0)**	**10 (58.8)**	**20 (54.1)**
Sicherheitsprofil zugunsten von Carboplatin	7 (70.0)	7 (70.0)	14 (70.0)
Prä-existierende Neuropathie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Beeinträchtigung des Hörens	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] (%)	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] (%)	Gesamt N[c] (%)
Vorbelastet durch Übelkeit und Erbrechen	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
Niereninsuffizienz	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (5.0)
Herzversagen	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (5.0)
Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Carboplatin	3 (30.0)	2 (20.0)	5 (25.0)
Sicherheitsbedenken von Cisplatin	3 (30.0)	2 (20.0)	5 (25.0)
Wirksamkeitsbedenken von Cisplatin	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Andere Gründe	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
Subjects included in TPC population	**10 (50.0)**	**10 (58.8)**	**20 (54.1)**

a: Datenschnitt: 31.Mai 2017

b: Platin-Chemotherapie / platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat, PD-L1 TPS ≥ 50 %

d: Der Prüfarzt konnte im TPC Survey mehrere Gründe für die Zuweisung eines Patienten zu einer Carboplatin Therapie angeben. Für den Einschluss in die TPC Survey Population musste lediglich ein valider Grund pro Patient vorliegen.

PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1;TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-131 Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Study: KEYNOTE 024[a]	Pembrolizumab-Monotherapie N[c] (%)	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] (%)	Gesamt N[c] (%)
Patienten in Population	**97**	**102**	**199**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Cisplatin zugewiesen wurden	**46 (47.4)**	**37 (36.3)**	**83 (41.7)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden	**51 (52.6)**	**65 (63.7)**	**116 (58.3)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden mit ausgefülltem Fragebogen	**51 (100.0)**	**64 (98.5)**	**115 (99.1)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden und die für die TPC Survey Population geeignet waren[d]	29 (56.9)	37 (57.8)	66 (57.4)
Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Carboplatin	9 (31.0)	10 (27.0)	19 (28.8)
Herzversagen	0	5 (13.5)	5 (7.6)
Beeinträchtigung des Hörens	1 (3.4)	3 (8.1)	4 (6.1)
Vorbelastet durch Übelkeit und Erbrechen	1 (3.4)	4 (10.8)	5 (7.6)
Vorherige Therapie mit Cisplatin	1 (3.4)	1 (2.7)	2 (3.0)
Niereninsuffizienz	6 (20.7)	5 (13.5)	11 (16.7)
Andere Gründe	11 (37.9)	15 (40.5)	26 (39.4)
In TPC Survey Population eingeschlossene Patienten	**75 (77.3)**	**74 (72.5)**	**149 (74.9)**

a: Datenschnitt: 09.Mai 2016

b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat; Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, nicht-plattenepithelialer Histologie und vor Randomisierun einer Therapie mit platinbasierter Chemotherapie zugewiesen

d: Der Prüfarzt konnte im TPC Survey mehrere Gründe für die Zuweisung eines Patienten zu einer Carboplatin Therapie angeben. Für den Einschluss in die TPC Survey Population musste lediglich ein valider Grund pro Patient vorliegen.

PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1;TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-132 Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Study: KEYNOTE 042[a]	Pembrolizumab-Monotherapie N[c] (%)	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] (%)	Gesamt N[c] (%)
Patienten in Population	**150**	**149**	**299**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden	**150 (100.0)**	**149 (100.0)**	**299 (100.0)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden mit ausgefülltem Fragebogen	**145 (96.7)**	**139 (93.3)**	**284 (95.0)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden und die für die TPC Survey Population geeignet waren[d]	**90 (62.1)**	**86 (61.9)**	**176 (62.0)**
Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Carboplatin	30 (33.3)	35 (40.7)	65 (36.9)
Sicherheitsprofil zugunsten von Carboplatin	53 (58.9)	61 (70.9)	114 (64.8)
Prä-existierende Neuropathie	4 (4.4)	0 (0.0)	4 (2.3)
Beeinträchtigung des Hörens	5 (5.6)	0 (0.0)	5 (2.8)
Vorbelastet durch Übelkeit und Erbrechen	5 (5.6)	3 (3.5)	8 (4.5)
Niereninsuffizienz	10 (11.1)	5 (5.8)	15 (8.5)
Herzversagen	9 (10.0)	3 (3.5)	12 (6.8)
Nutzen-Risiko Profil gegen Cisplatin	15 (16.7)	11 (12.8)	26 (14.8)
Sicherheitsbedenken von Cisplatin	8 (8.9)	3 (3.5)	11 (6.3)
Wirksamkeitsbedenken von Cisplatin	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Andere Gründe	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)
In TPC Survey Population eingeschlossene Patienten	**90 (60.0)**	**86 (57.7)**	**176 (58.9)**

a: Datenschnitt: 26.Februar 2018

b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat; Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV nicht-plattenepithelialer Histologie und vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed zugewiesen

d: Der Prüfarzt konnte im TPC Survey mehrere Gründe für die Zuweisung eines Patienten zu einer Carboplatin Therapie angeben. Für den Einschluss in die TPC Survey Population musste lediglich ein valider Grund pro Patient vorliegen.

PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1;TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Neben den Patienten, die vor Randomisierung einer Cisplatin-basierten Chemotherapie in der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM und der Studie KEYNOTE 024 mit der zVT zugeordnet wurden, werden für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie nur Patienten eingeschlossen, die entsprechend den Vorgaben der AM-RL begründet einer Carboplatin-basierten Chemotherapie zugeordnet wurden. Aus der Studie KEYNOTE 021G mit dem zbAM und der Studie KEYNOTE 042 mit der zVT werden nur Patienten berücksichtigt, die entsprechend den Vorgaben der AM-RL und den Angaben des TPC Surveys nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet gewesen wären. Diese TPC Survey Populationen bilden die primären Populationen in diesem Nutzendossier und die Grundlage für die Ableitung des Zusatznutzens basierend auf den statistischen Analysen zu den patientenrelevanten Endpunkten. Die Darstellung der Patientencharakteristika erfolgt daher ausschließlich für die TPC Survey Populationen und nicht für die Gesamtpopulationen der einzelnen Studien.

Patientencharakteristika der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

TPC Survey Population der Studie KEYNOTE 189

Tabelle 4-133: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 189 mit dem zbAM

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c]=85	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c]=40
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	63,9 (9,2)	64,5 (8,6)
Median [Min; Max]	66,0 [34,0; 80,0]	65,0 [44,0; 82,0]
Geschlecht, n (%)		
Männlich	58 (68,2)	18 (45,0)
Weiblich	27 (31,8)	22 (55,0)
Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten)		
Mittelwert (SD)	4,6 (10,0)	4,1 (8,9)
Median [Min; Max]	1,5 [0,5; 67,0]	1,4 [0,3; 44,4]
Region, n (%)		
EU	56 (65,9)	24 (60,0)
Nicht-EU	29 (34,1)	16 (40,0)
Region, n (%)		
US	9 (10,6)	9 (22,5)
Nicht-US	76 (89,4)	31 (77,5)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	82 (96,5)	39 (97,5)
Nicht-Weiß	3 (3,5)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (2,5)
Raucherstatus, n (%)		
Nie-Raucher	12 (14,1)	5 (12,5)
Ehemalig	54 (63,5)	25 (62,5)
Aktiv	19 (22,4)	10 (25,0)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	44 (51,8)	15 (37,5)
1	41 (48,2)	25 (62,5)
2	0 (0,0)	0 (0,0)
Krankheitsstadium, n (%)		
IIIA	0 (0,0)	0 (0,0)
IIIB	0 (0,0)	0 (0,0)
IV	85 (100,0)	40 (100,0)
Ausmaß der Metastasierung, n (%)		
MX	0 (0,0)	0 (0,0)
M0	0 (0,0)	0 (0,0)
M1	0 (0,0)	0 (0,0)
M1A	29 (34,1)	9 (22,5)
M1B	56 (65,9)	31 (77,5)
Tumorgröße zu Studienbeginn		
Patienten mit Daten	84	39
Mittelwert (SD)	102,3 (61,6)	108,3 (57,4)
Median [Min; Max]	90,5 [14,8; 270,7]	102,4 [22,2; 239,3]

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c]=85	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c]=40
Hirnmetastasen, n (%)		
Ja	14 (16,5)	10 (25,0)
Nein	71 (83,5)	30 (75,0)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	81 (95,3)	38 (95,0)
NSCLC NOS	3 (3,5)	1 (2,5)
Andere	1 (1,2)	1 (2,5)
Vorherige systemische adjuvante/neo-adjuvante Therapie		
Ja	8 (9,4)	2 (5,0)
Nein	77 (90,6)	38 (95,0)
Platin-Chemotherapie, n (%)		
Cisplatin	30 (35,3)	15 (37,5)
Carboplatin	55 (64,7)	25 (62,5)

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention to treat; NOS: Nicht weiter zu spezifizieren; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Die Randomisierung in der Studie KEYNOTE 189 erfolgte stratifiziert nach dem PD-L1-Status (positiv vs. negativ), der Art der Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und dem Raucherstatus (nie vs. ehemals/aktiv) im Verhältnis 2:1 in die zwei Studienarme.

Nach Befragung der Prüfärzte hinsichtlich der Eignung des Einschlusses der Patienten in die TPC Survey Population der Studie KEYNOTE 189 wurden insgesamt 125 Patienten in die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % eingeschlossen, davon 85 Patienten in die Gruppe, die eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten, und 40 Patienten in den platinbasierten Chemotherapie-Arm. Von den 85 Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten 84 Patienten tatsächlich die Studienmedikation und wurden daher in die ASaT-Population eingeschlossen. Unter platinbasierter Chemotherapie wurden 38 Patienten in der ASaT-Population eingeschlossen.

In der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie waren 31,8 % der Patienten weiblich, in der Gruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren es 55,0 %. Dementsprechend lag der Männeranteil bei 68,2 % bei den Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und bei 45,0 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm. Das mittlere Alter der Patienten betrug 63,9 Jahre in der Gruppe, die eine Kombinationstherapie aus Pembrolizumab mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten, und 64,5 Jahre im platinbasierten Chemotherapie-Arm.

Die eingeschlossenen Patienten kamen zum überwiegenden Teil aus Europa (Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie: 65,9 % Europa; platinbasierte

Chemotherapie: 60,0 % Europa) und zu einem geringeren Teil aus den USA (Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie: 10,6 % USA; platinbasierte Chemotherapie: 22,5 % USA).

Der Raucherstatus war in den beiden Gruppen wie folgt verteilt: In der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie waren 14,1 % Nichtraucher, 63,5 % ehemalige Raucher und 22,4 % aktive Raucher. In der Vergleichsgruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren 12,5 % Nichtraucher, 62,5 % ehemalige Raucher und 25,0 % aktive Raucher.

Hinsichtlich des ECOG-Leistungsstatus wiesen unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie 51,8 % der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 und 48,2 % der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus von 1 auf. Im platinbasierten Chemotherapie-Arm hatten 37,5 % der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 und 62,5 % der Patienten einen ECOG–Leistungsstatus von 1.

Gemäß AJCC (7. Auflage) befanden sich alle Studienteilnehmer aus beiden Behandlungsgruppen im Stadium IV (100 %).

Bei Baseline betrug die durchschnittliche Tumorgröße 102,3 mm in der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und 108,3 mm in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe. Hirnmetastasen ließen sich bei 16,5 % der Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie feststellen im Vergleich zu 25,0 % der Patienten unter platinbasierter Chemotherapie. Der Großteil der Patienten wies histologisch ein Adenokarzinom auf (95,3 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und 95,0 % unter platinbasierter Chemotherapie). Eine vorhergehende adjuvante/neoadjuvante Therapie hatten 9,4 % der Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und 5,0 % der Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm erhalten.

Vor Randomisierung wurden 35,3 % der Patienten, die eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten, einer Therapie mit Cisplatin zugewiesen und für entsprechend 64,7 % der Patienten entschied der Prüfarzt vor Randomisierung auf eine Therapie mit Carboplatin. In der Vergleichsgruppe, der platinbasierten Chemotherapie, wurde vor Randomisierung für 37,5 % der Patienten auf eine Therapie mit Cisplatin und für 62,5 % der Patienten auf eine Therapie mit Carboplatin entschieden.

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-133). Eine systematische Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher für die bewertungsrelevante TPC Survey Population mit einem TPS <50 % der Studie KEYNOTE 189 ausgeschlossen werden.

TPC Survey Population der Studie KEYNOTE 021G

Tabelle 4-134: Charakterisierung der ITT Population für die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 021G mit dem zbAM

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 021G[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]=10	Chemotherapie[b] N[c]=10
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	62,7 (9,2)	65,5 (6,1)
Median [Min; Max]	64,5 [47,0; 74,0]	67,5 [49,0; 70,0]
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	8 (80,0)	3 (30,0)
Männlich	2 (20,0)	7 (70,0)
Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten)		
Mittelwert (SD)	4,6 (9,0)	2,4 (0,7)
Median [Min; Max]	1,7 [0,8; 30,0]	2,3 [1,4; 3,4]
Region, n (%)		
US	9 (90,0)	10 (100,0)
Nicht-US[d]	1 (10,0)	0 (0,0)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	7 (70,0)	10 (100,0)
Nicht-Weiß	2 (20,0)	0 (0,0)
Unbekannt	1 (10,0)	0 (0,0)
Raucherstatus		
Aktiv	0 (0,0)	0 (0,0)
Ehemalig	6 (60,0)	10 (100,0)
Nie	4 (40,0)	0 (0,0)
ECOG-Leistungsstatus[e]		
0	3 (30,0)	3 (30,0)
1	7 (70,0)	7 (70,0)
2	0 (0,0)	0 (0,0)
Krankheitsstadium[f], n (%)		
IIIA	0 (0,0)	0 (0,0)
IIIB	0 (0,0)	0 (0,0)
IV	10 (100,0)	10 (100,0)
Ausmaß der Metastasierung, [@]		
M0	0 (0,0)	0 (0,0)
M1	1 (10,0)	1 (10,0)
M1A	2 (20,0)	1 (10,0)
M1B	7 (70,0)	8 (80,0)
MX	0 (0,0)	0 (0,0)
Tumorgröße zu Studienbeginn		
Mittelwert (SD)	74,8 (41,5)	83,0 (42,2)
Median [Min; Max]	64,0 [35,0; 156,0]	70,5 [31,0; 137,0]
Hirnmetastasen[h], n (%)		
Ja	2 (20,0)	0 (0,0)
Nein	8 (80,0)	10 (100,0)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	9 (90,0)	8 (80,0)
NSCLC NOS	1 (10,0)	2 (20,0)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 021G[a]	
	Pembrolizumab + Chemotherapie[b] N[c]=10	Chemotherapie[b] N[c]=10
Vorherige systemische adjuvante/neo-adjuvante Therapie		
Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
Nein	10 (100,0)	10 (100,0)
PD-L1 Status, n (%)		
TPS < 50 %	0 (0,0)	0 (0,0)
TPS ≥ 50 %	10 (100,0)	10 (100,0)

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017

b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

d: Patienten aus taiwanesischen Studienzentren

e: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig;(2) - Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig

f: Tumorstadium III: Tumore, die sich zu den regionalen Lymphknoten ausgebreitet haben; Tumorstadium IV: das Lungenkarzinom hat sich über die regionalen Lymphknoten hinweg zu entfernter liegenden Seiten des Körpers ausgebreitet

g: Ausmaß der Metastasierung: M0: keine Anzeichen für Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen vorhanden; M1A: Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen, Pleura mit knoten Befall, Maligner Pleuraerguss, Maligner Perikarderguss; M1B: Fernmetastasen; MX: Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

h: Patienten mit aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) und/oder karzinomatöser Meningitis waren ausgeschlossen, mit folgenden Ausnahmen: (1) kein Nachweis einer Progression; (2) kein Nachweis neuer oder größer werdender Hirnmetastasen; (3) keine Einnahme von Steroiden mindestens drei Tage vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention to treat; NOS: Nicht weiter zu spezifizieren; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score; ZNS: Zentrales Nervensystem

Die Randomisierung in der Studie KEYNOTE 21G erfolgte stratifiziert nach dem PD-L1-Status (positiv vs. negativ) im Verhältnis 1:1 in die zwei Studienarme.

Insgesamt wurden 20 Patienten in die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % und nach Befragung der Prüfärzte als geeignet erachtete Patienten für den Einschluss in die TPC Survey Population der Studie KEYNOTE 021G im Verhältnis 1:1 randomisiert, davon 10 Patienten in die Gruppe, die eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten, und 10 Patienten in den platinbasierten Chemotherapie-Arm. Von den 10 Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten alle Patienten tatsächlich die Studienmedikation und wurden daher in die ASaT-Population eingeschlossen. Unter platinbasierter Chemotherapie gingen ebenfalls alle 10 Patienten in die ASaT-Population mit ein.

In der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie waren 80,0 % der Patienten weiblich, in der Gruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren es 30,0 %. Dementsprechend lag der Männeranteil bei 20,0 % bei den Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und bei 70,0 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 62,7 Jahre in der Gruppe, die eine Kombinationstherapie aus Pembrolizumab mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten, und 65,5 Jahre im platinbasierten Chemotherapie-Arm.

Die teilnehmenden Patienten kamen zum überwiegenden Teil aus den USA (Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie: 90,0 % USA; platinbasierte Chemotherapie: 100,0 % USA).

Der Raucherstatus war in den beiden Gruppen wie folgt verteilt: In der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie waren 40,0 % Nichtraucher, 60,0 % ehemalige Raucher und 0,0 % aktive Raucher. In der Vergleichsgruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren alle Patienten (100,0 %) ehemalige Raucher.

Hinsichtlich des ECOG-Leistungsstatus ist die Verteilung identisch zwischen den beiden Behandlungsgruppen: es wiesen jeweils 30,0 % der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 und 70,0 % der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus von 1.

Gemäß AJCC (7. Auflage) befanden sich alle Patienten (100 %) im Stadium IV. Bei Baseline betrug die durchschnittliche Tumorgröße 74,8 mm in der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und 83,0 mm in der Platinbasierten Chemotherapie-Gruppe. Hirnmetastasen ließen sich bei 20,0 % der Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie feststellen, im Vergleich zu keinem (0,0 %) der Patienten unter platinbasierter Chemotherapie. Der Großteil der Patienten wies histologisch ein Adenokarzinom auf (90,0 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und 80,0 % unter platinbasierter Chemotherapie). Eine vorhergehende adjuvante/neoadjuvante Therapie hatten weder die Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie, noch die Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm erhalten.

Bei den beschriebenen Patientencharakteristika zeigen sich zum Teil Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, bei denen jedoch davon ausgegangen werden kann, dass sie zufällig durch die Bildung der TPC Survey Population und die damit verbundene kleine Gruppengröße entstanden sind.

Insgesamt sind das Studiendesign und die Charakteristika der untersuchten Patienten in den bewertungsrelevanten Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G ausreichend vergleichbar, um die Ergebnisse meta-analytisch auszuwerten und auf deren Basis eine Aussage zur Zusatznutzenbewertung zu treffen.

TPC Survey Population der Studie KEYNOTE 024

Tabelle 4-135: Charakterisierung der ITT Population für die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 024 mit Pembrolizumab-Monotherapie für den indirekten Vergleich

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[c]=75	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c]=74
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	63,6 (10,1)	64,3 (10,0)
Median [Min; Max]	64,0 [40,0; 90,0]	65,0 [40,0; 85,0]
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	32 (42,7)	27 (36,5)
Männlich	43 (57,3)	47 (63,5)
Monate seit der initialen Diagnose des NSCLC		
Mittelwert (SD)	5,5 (11,3)	5,4 (26,7)
Median [Min; Max]	1,7 [0,7; 58,8]	1,6 [0,5; 230,8]
Region, n (%)		
EU	42 (56,0)	40 (54,1)
Nicht-EU	33 (44,0)	34 (45,9)
Region, n (%)		
US	8 (10,7)	4 (5,4)
Nicht-US	67 (89,3)	70 (94,6)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	60 (80,0)	56 (75,7)
Nicht-Weiß	15 (20,0)	18 (24,3)
Raucher, n (%)		
Aktiv	15 (20,0)	14 (18,9)
Ehemalig	57 (76,0)	49 (66,2)
Nie	3 (4,0)	11 (14,9)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	24 (32,0)	26 (35,1)
1	50 (66,7)	48 (64,9)
Unbekannt	1 (1,3)	0 (0,0)
Krankheitsstadium, n (%)		
IIIB	0 (0,0)	1 (1,4)
IV	75 (100,0)	73 (98,6)
Ausmaß der Metastasierung, n (%)		
M0	0 (0,0)	1 (1,4)
M1	9 (12,0)	12 (16,2)
M1A	25 (33,3)	22 (29,7)
M1B	41 (54,7)	39 (52,7)
MX	0 (0,0)	0 (0,0)
Tumorgröße zu Studienbeginn		
Patienten mit Daten	73	73
Mittelwert (SD)	94,6 (58,2)	95,2 (55,0)
Median [Min; Max]	82,0 [16,0; 322,0]	84,0 [17,0; 266,0]
Hirnmetastasen, n (%)		
Ja	8 (10,7)	5 (6,8)
Nein	67 (89,3)	69 (93,2)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[c]=75	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c]=74
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	64 (85,3)	65 (87,8)
NSCLC NOS	6 (8,0)	2 (2,7)
Andere	5 (6,7)	7 (9,5)
Adjuvante Vortherapie, n (%)		
Ja	3 (4,0)	0 (0,0)
Nein	72 (96,0)	74 (100,0)
Neo-adjuvante Vortherapie, n (%)		
Ja	3 (4,0)	1 (1,4)
Nein	72 (96,0)	73 (98,6)
Platinbasierte Chemotherapie vor Randomisierung, n (%)		
Cisplatin	46 (61,3)	37 (50,0)
Carboplatin	29 (38,7)	37 (50,0)

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NOS: Nicht weiter zu spezifizieren; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), der Histologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial) und der geografischen Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) im Verhältnis 1:1 in die zwei Studienarme.

Insgesamt wurden 149 Patienten in die Teilpopulation mit PD-L1 TPS $\geq$ 50 % und nach Befragung der Prüfärzte als geeignet erachtete Patienten für den Einschluss in die TPC Survey Population der Studie KEYNOTE 024 eingeschlossen, davon 75 Patienten in die Gruppe, die eine Monotherapie mit Pembrolizumab erhielten, und 74 Patienten in den platinbasierten Chemotherapie-Arm. Von den 75 Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie erhielten 75 Patienten tatsächlich die Studienmedikation und wurden daher in die ASaT-Population eingeschlossen. Unter planbasierter-Chemotherapie gingen 73 Patienten in der ASaT-Population mit ein (1 Patient mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie).

In der Gruppe Pembrolizumab-Monotherapie waren 42,7 % der Patienten weiblich, in der Gruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren es 36,5 %. Dementsprechend lag der Männeranteil bei 57,3 % bei den Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie und bei 63,5 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm. Das mittlere Alter der Patienten betrug 63,6 Jahre in der Gruppe die Pembrolizumab-Monotherapie erhielten, und 64,3 Jahre im platinbasierten Chemotherapie-Arm.

Die eingeschlossenen Patienten kamen zum überwiegenden Teil aus Europa (Pembrolizumab-Monotherapie: 56,0 % Europa; platinbasierte Chemotherapie: 54,1 %) und zu einem geringeren

Teil aus den USA (Pembrolizumab-Monotherapie: 10,7 % USA; platinbasierter Chemotherapie: 5,4 % USA).

Der Raucherstatus war in den beiden Gruppen wie folgt verteilt: In der Gruppe Pembrolizumab-Monotherapie waren 76,0 % ehemalige Raucher und 20,0 % aktive Raucher. In der Vergleichsgruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren 66,2 % ehemalige Raucher und 18,9 % aktive Raucher.

Hinsichtlich des ECOG-Leistungsstatus wiesen unter Pembrolizumab-Monotherapie 66,7 % der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus von 1 und 32,0 % einen ECOG-Leistungsstatus von 0 auf. Im platinbasierten Chemotherapie-Arm hatten 64,9 % der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus von 1 und 35,1 % einen ECOG-Leistungsstatus von 0.

Gemäß AJCC (7. Auflage) befanden sich unter Pembrolizumab-Monotherapie alle Studienteilnehmer im Stadium IV. Im platinbasierten Chemotherapie-Arm waren 98,6 % der Patienten im Stadium IV und 1,4 % im Stadium IIIB.

Bei Baseline betrug die durchschnittliche Tumorgröße 94,6 mm in der Gruppe Pembrolizumab-Monotherapie und 95,2 mm im platinbasierten Chemotherapie-Arm. Hirnmetastasen ließen sich bei 10,7 % der Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie feststellen im Vergleich zu 6,8 % der Patienten unter platinbasierter Chemotherapie. Ein Großteil der Patienten wies histologisch ein Adenokarzinom auf (85,3 % unter Pembrolizumab-Monotherapie und 87,8 % unter platinbasierter Chemotherapie). Eine vorhergehende adjuvante Therapie hatten 4,0 % der Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie erhalten. In der Gruppe platinbasierter Chemotherapie hatten keine Patienten eine vorhergehende adjuvante Therapie erhalten. Eine vorhergehende neoadjuvante Therapie hatten 4,0 % der Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie und 1,4 % der Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm erhalten.

Vor Randomisierung wurden 61,3 % der Patienten, die Pembrolizumab-Monotherapie erhielten, einer Therapie mit Cisplatin zugewiesen und für entsprechend 38,7 % der Patienten entschied der Prüfarzt vor Randomisierung auf eine Therapie mit Carboplatin. In der Vergleichsgruppe der Patienten die eine platinbasierte Chemotherapie erhielten, wurde sich vor Randomisierung für 50,0 % der Patienten für eine Therapie mit Cisplatin und für 50,0 % der Patienten für eine Therapie mit Carboplatin entschieden.

Bei den beschriebenen Patientencharakteristika zeigen sich zum Teil Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, bei denen jedoch davon ausgegangen werden kann, dass sie zufällig durch die Bildung der TPC Survey Population und die damit verbundene kleine Gruppengröße entstanden sind.

TPC Survey Population der Studie KEYNOTE 042

Tabelle 4-136: Charakterisierung der ITT Population für die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042 mit Pembrolizumab-Monotherapie für den indirekten Vergleich

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 042[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[c]=90	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c]=86
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	62,0 (11,0)	63,1 (9,6)
Median [Min; Max]	63,0 [25,0; 88,0]	63,0 [41,0; 87,0]
Geschlecht, n (%)		
Männlich	56 (62,2)	47 (54,7)
Weiblich	34 (37,8)	39 (45,3)
Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten)		
Mittelwert (SD)	6,0 (15,4)	3,4 (6,7)
Median [Min; Max]	1,5 [0,1; 115,7]	1,6 [0,4; 42,3]
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	55 (61,1)	53 (61,6)
Nicht-Weiß	35 (38,9)	33 (38,4)
Region, n (%)		
Ostasien	32 (35,6)	28 (32,6)
Nicht-Ostasien	58 (64,4)	58 (67,4)
Region, n (%)		
EU	23 (25,6)	15 (17,4)
Nicht-EU	67 (74,4)	71 (82,6)
Raucherstatus, n (%)		
Aktiv	11 (12,2)	7 (8,1)
Ehemalig	57 (63,3)	51 (59,3)
Nie	22 (24,4)	28 (32,6)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	26 (28,9)	27 (31,4)
1	64 (71,1)	59 (68,6)
Ausmaß der Metastasierung, n (%)		
MX	0 (0,0)	0 (0,0)
M0	0 (0,0)	0 (0,0)
M1	32 (35,6)	43 (50,0)
M1A	19 (21,1)	16 (18,6)
M1B	39 (43,3)	27 (31,4)
Tumorgröße zu Studienbeginn		
Mittelwert (SD)	101,7 (57,7)	101,6 (59,3)
Median [Min; Max]	90,4 [14,6; 267,4]	97,2 [18,5; 324,0]
Hirnmetastasen, n (%)		
Ja	7 (7,8)	6 (7,0)
Nein	83 (92,2)	80 (93,0)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	83 (92,2)	74 (86,0)
NSCLC NOS	1 (1,1)	5 (5,8)
Andere	6 (6,7)	7 (8,1)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 042[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[c]=90	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c]=86
Adjuvante Vortherapie		
Ja	3 (3,3)	1 (1,2)
Nein	87 (96,7)	85 (98,8)
Neo-adjuvante Vortherapie		
Ja	1 (1,1)	2 (2,3)
Nein	89 (98,9)	84 (97,7)

a: Datenschnitt: 26. Februar 2018

b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Carboplatin/Pemetrexed

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention to treat; NOS: Nicht weiter zu spezifizieren; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), der Histologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial) und der geografischen Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) im Verhältnis 1:1 in die zwei Studienarme.

Insgesamt wurden 176 Patienten in die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % und nach Befragung der Prüfärzte als geeignet erachtete Patienten für den Einschluss in die TPC Survey Population der Studie KEYNOTE 042 eingeschlossen, davon 90 Patienten in die Gruppe, die eine Monotherapie mit Pembrolizumab erhielten, und 86 Patienten in den platinbasierten Chemotherapie-Arm. Von den 90 Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie erhielten alle Patienten tatsächlich die Studienmedikation und wurden daher in die ASaT-Population eingeschlossen. Unter planbasierter-Chemotherapie gingen 79 Patienten in die ASaT-Population mit ein.

In der Gruppe Pembrolizumab-Monotherapie waren 37,8 % der Patienten weiblich, in der Gruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren es 45,3 %. Dementsprechend lag der Männeranteil bei 62,2 % bei den Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie und bei 54,7 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm. Das mittlere Alter der Patienten betrug 62,0 Jahre in der Gruppe die Pembrolizumab-Monotherapie erhielten, und 63,1 Jahre im platinbasierten Chemotherapie-Arm.

Die eingeschlossenen Patienten kamen zum größeren Teil aus Nicht-Ostasien (Pembrolizumab-Monotherapie: 35,6 % Ostasien; platinbasierte Chemotherapie: 32,6 %) und zu einem geringeren Teil aus Europa (Pembrolizumab-Monotherapie: 25,6 % Europa; platinbasierte Chemotherapie: 17,4 %).

Der Raucherstatus war in den beiden Gruppen wie folgt verteilt: In der Gruppe Pembrolizumab-Monotherapie waren 63,3 % ehemalige Raucher, 12,2 % aktive Raucher und 24,4 % Nichtraucher. In der Vergleichsgruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren 59,3 % ehemalige Raucher, 8,1 % aktive Raucher und 32,6 % Nichtraucher.

Hinsichtlich des ECOG-Leistungsstatus wiesen unter Pembrolizumab-Monotherapie 71,1 % der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus von 1 und 28,9 % einen ECOG-Leistungsstatus von 0 auf. Im platinbasierten Chemotherapie-Arm hatten 68,6 % der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus von 1 und 31,4 % einen ECOG-Leistungsstatus 0.

Bei Baseline betrug die durchschnittliche Tumorgröße 101,7 mm in der Gruppe Pembrolizumab-Monotherapie und 101,6 mm im platinbasierten Chemotherapie-Arm. Hirnmetastasen ließen sich bei 7,8 % der Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie feststellen im Vergleich zu 7,0 % der Patienten unter platinbasierter Chemotherapie. Ein Großteil der Patienten wies histologisch ein Adenokarzinom auf (92,2 % unter Pembrolizumab-Monotherapie und 86,0 % unter platinbasierter Chemotherapie). Eine vorhergehende adjuvante Therapie hatten 3,3 % der Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie erhalten. In der Gruppe platinbasierter Chemotherapie hatten 1,2 % der Patienten eine vorhergehende adjuvante Therapie erhalten. Eine vorhergehende neoadjuvante Therapie hatten 1,1 % der Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie und 2,3 % der Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm erhalten.

Bei den beschriebenen Patientencharakteristika zeigen sich zum Teil Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, bei denen jedoch davon ausgegangen werden kann, dass sie zufällig durch die Bildung der TPC Survey Population und die damit verbundene kleine Gruppengröße entstanden sind.

Insgesamt sind das Studiendesign und die Charakteristika der untersuchten Patienten in den bewertungsrelevanten Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 ausreichend vergleichbar, um die Ergebnisse meta-analytisch auszuwerten und auf deren Basis eine Aussage zur Zusatznutzenbewertung zu treffen.

TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G

Tabelle 4-137: Charakterisierung der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie für den indirekten Vergleich

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[c] N[d]=95	Platinbasierte Chemotherapie[c] N[d]=50
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	63,8 (9,1)	64,7 (8,2)
Median [Min; Max]	66,0 [34,0; 80,0]	66,0 [44,0; 82,0]
Geschlecht, n (%)		
Männlich	60 (63,2)	25 (50,0)
Weiblich	35 (36,8)	25 (50,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[c] N[d]=95	Platinbasierte Chemotherapie[c] N[d]=50
Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten)		
Mittelwert (SD)	4,6 (9,9)	3,8 (7,9)
Median [Min; Max]	1,5 [0,5; 67,0]	1,6 [0,3; 44,4]
Region, n (%)		
EU	56 (58,9)	24 (48,0)
Nicht-EU	39 (41,1)	26 (52,0)
Region, n (%)		
US	18 (18,9)	19 (38,0)
Nicht-US	77 (81,1)	31 (62,0)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	89 (93,7)	49 (98,0)
Nicht-Weiß	5 (5,3)	0 (0,0)
Unbekannt	1 (1,1)	1 (2,0)
Raucherstatus, n (%)		
Nie-Raucher	16 (16,8)	5 (10,0)
Ehemalig	60 (63,2)	35 (70,0)
Aktiv	19 (20,0)	10 (20,0)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	47 (49,5)	18 (36,0)
1	48 (50,5)	32 (64,0)
2	0 (0,0)	0 (0,0)
Krankheitsstadium, n (%)		
IIIA	0 (0,0)	0 (0,0)
IIIB	0 (0,0)	0 (0,0)
IV	95 (100,0)	50 (100,0)
Ausmaß der Metastasierung, n (%)		
MX	0 (0,0)	0 (0,0)
M0	0 (0,0)	0 (0,0)
M1	1 (1,1)	1 (2,0)
M1A	31 (32,6)	10 (20,0)
M1B	63 (66,3)	39 (78,0)
Tumorgröße zu Studienbeginn		
Patienten mit Daten	94	49
Mittelwert (SD)	99,4 (60,2)	103,2 (55,2)
Median [Min; Max]	88,0 [14,8; 270,7]	89,1 [22,2; 239,3]
Hirnmetastasen, n (%)		
Ja	16 (16,8)	10 (20,0)
Nein	79 (83,2)	40 (80,0)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	90 (94,7)	46 (92,0)
NSCLC NOS	4 (4,2)	3 (6,0)
Andere	1 (1,1)	1 (2,0)
Vorherige systemische adjuvante/neo-adjuvante Therapie		
Ja	8 (8,4)	2 (4,0)
Nein	87 (91,6)	48 (96,0)
Platin-Chemotherapie, n (%)		
Cisplatin	30 (31,6)	15 (30,0)
Carboplatin	65 (68,4)	35 (70,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 021G[a] + KEYNOTE 189[b]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[c] N[d]=95	Platinbasierte Chemotherapie[c] N[d]=50

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Datenschnitt: 08. November 2017
c: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
d: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention to treat; NOS: Nicht weiter zu spezifizieren; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In die Meta-Analyse der beiden Vergleichsstudien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G wurden insgesamt 145 Patienten in die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % eingeschlossen, wovon 95 Patienten Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und 50 Patienten eine platinbasierten Chemotherapie erhielten.

Von den 95 Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie, erhielten 94 Patienten tatsächlich die Studienmedikation und wurden daher in die ASaT-Population eingeschlossen. Unter platinbasierter-Chemotherapie gingen 48 von 50 Patienten in die ASaT-Population mit ein.

In der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie waren 36,8 % der Patienten weiblich, in der Gruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren es 50,0 %. Dementsprechend lag der Männeranteil bei 63,2 % bei den Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und bei 50,0 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm. Das mittlere Alter der Patienten betrug 63,8 Jahre in der Gruppe die Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten, und 64,7 Jahre im platinbasierten Chemotherapie-Arm.

Die teilnehmenden Patienten kamen zum größten Teil aus Europa (Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie: 58,9 %; platinbasierte Chemotherapie: 48,0 %) und zu einem kleineren Teil aus den USA (Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie: 18,9 %; platinbasierte Chemotherapie: 38,0 %).

Der Raucherstatus war in den beiden Gruppen wie folgt verteilt: In der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie waren 63,2 % ehemalige Raucher, 20,0 % aktive Raucher und 16,8 % Nichtraucher. In der Vergleichsgruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren 70,0 % ehemalige Raucher, 20,0 % aktive Raucher und 10,0 % Nichtraucher.

Hinsichtlich des ECOG-Leistungsstatus befanden sich unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie 50,5 % der Patienten im ECOG-Leistungsstatus 1, 49,5 % im ECOG-Leistungsstatus 0. Im platinbasierten Chemotherapie-Arm waren 64,0 % der Patienten im ECOG-Leistungsstatus 1, 36,0 % im ECOG-Leistungsstatus 0.

Gemäß AJCC (7. Auflage) befanden sich unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie 100,0 % der Studienteilnehmer im Stadium IV. Im platinbasierten Chemotherapie-Arm waren 100,0 % der Patienten im Stadium IV.

Bei Baseline betrug die durchschnittliche Tumorgröße 99,4 mm in der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und 103,2 mm im platinbasierten Chemotherapie-Arm. Hirnmetastasen ließen sich bei 16,8 % der Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie feststellen im Vergleich zu 20,0 % der Patienten unter platinbasierter Chemotherapie. Ein Großteil der Patienten wies histologisch ein Adenokarzinom (94,7 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und 92,0 % unter platinbasierter Chemotherapie). Eine vorhergehende adjuvante oder neo-adjuvante Therapie hatten 8,4 % der Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhalten. In der Gruppe platinbasierter Chemotherapie hatten 4,0 % der Patienten eine vorhergehende adjuvante oder neo-adjuvante Therapie erhalten.

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-137). Eine systematische Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen wird grundsätzlich jedoch ausgeschlossen.

TPC Survey Population der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

Tabelle 4-138: Charakterisierung der ITT Population für die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 mit Pembrolizumab-Monotherapie für den indirekten Vergleich

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 024[a] + KEYNOTE 042[b]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[d]=165	**Platinbasierte Chemotherapie[c]** N[d]=160
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	62,7 (10,6)	63,7 (9,8)
Median [Min; Max]	63,0 [25,0; 90,0]	64,0 [40,0; 87,0]
Geschlecht, n (%)		
Männlich	99 (60,0)	94 (58,8)
Weiblich	66 (40,0)	66 (41,3)
Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten)		
Mittelwert (SD)	5,7 (13,7)	4,3 (18,8)
Median [Min; Max]	1,6 [0,1; 115,7]	1,6 [0,4; 230,8]
Region, n (%)		
EU	65 (39,4)	55 (34,4)
Nicht-EU	100 (60,6)	105 (65,6)
Region, n (%)		
Ostasien	45 (27,3)	43 (26,9)
Nicht-Ostasien	120 (72,7)	117 (73,1)
Region, n (%)		
US	8 (4,8)	4 (2,5)
Nicht-US	157 (95,2)	156 (97,5)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	115 (69,7)	109 (68,1)
Nicht-Weiß	50 (30,3)	51 (31,9)
Raucherstatus, n (%)		
Nie	25 (15,2)	39 (24,4)
Ehemalig	114 (69,1)	100 (62,5)
Aktiv	26 (15,8)	21 (13,1)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	50 (30,3)	53 (33,1)
1	114 (69,1)	107 (66,9)
2	1 (0,6)	0 (0,0)
Krankheitsstadium, n (%)		
IIIA	0 (0,0)	0 (0,0)
IIIB	0 (0,0)	1 (0,6)
IV	165 (100,0)	159 (99,4)
Ausmaß der Metastasierung, n (%)		
MX	0 (0,0)	0 (0,0)
M0	0 (0,0)	1 (0,6)
M1	41 (24,8)	55 (34,4)
M1A	44 (26,7)	38 (23,8)
M1B	80 (48,5)	66 (41,3)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 024[a] + KEYNOTE 042[b]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[d]=165	**Platinbasierte Chemotherapie[c]** N[d]=160
Tumorgröße zu Studienbeginn		
Patienten mit Daten	163	159
Mittelwert (SD)	98,5 (57,9)	98,7 (57,2)
Median [Min; Max]	85,9 [14,6; 322,0]	91,0 [17,0; 324,0]
Hirnmetastasen, n (%)		
Ja	15 (9,1)	11 (6,9)
Nein	150 (90,9)	149 (93,1)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	147 (89,1)	139 (86,9)
NSCLC NOS	7 (4,2)	7 (4,4)
Andere	11 (6,7)	14 (8,8)
Vorherige systemische adjuvante/neo-adjuvante Therapie		
Ja	8 (4,8)	4 (2,5)
Nein	157 (95,2)	156 (97,5)
Platinbasierte Chemotherapie vor Randomisierung, n (%)		
Cisplatin	46 (27,9)	37 (23,1)
Carboplatin	119 (72,1)	123 (76,9)

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Datenschnitt: 26. Februar 2018

c: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

d: Anzahl Patienten: Intention to Treat, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, nicht-plattenepitheliale Histologie und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Platin-Pemetrexed Therapie (ausschließlich Patienten im Stadium IV wurden in der Studie KEYNOTE 042 ausgewählt)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention to treat; NOS: Nicht weiter zu spezifizieren; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In die Meta-Analyse der beiden Vergleichsstudien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 wurden insgesamt 325 Patienten in die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % eingeschlossen, wovon 165 Patienten eine Monotherapie mit Pembrolizumab und 160 Patienten eine platinbasierten Chemotherapie erhielten.

Von den 165 Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie erhielten alle Patienten tatsächlich die Studienmedikation und wurden daher in die ASaT-Population eingeschlossen. Unter platinbasierter-Chemotherapie gingen 152 von 160 Patienten in der ASaT-Population mit ein.

In der Gruppe Pembrolizumab-Monotherapie waren 40,0 % der Patienten weiblich, in der Gruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren es 41,3 %. Dementsprechend lag der Männeranteil bei 60,0 % bei den Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie und bei 58,8 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm. Das mittlere Alter der Patienten betrug 62,7 Jahre in der Gruppe die Pembrolizumab-Monotherapie erhielten, und 63,7 Jahre im platinbasierten Chemotherapie-Arm.

Die teilnehmenden Patienten kamen zum größeren Teil aus Europa (Pembrolizumab-Monotherapie: 39,4 %; platinbasierte Chemotherapie: 34,4 %) und aus Ostasien

(Pembrolizumab-Monotherapie: 27,3 %; platinbasierte Chemotherapie: 26,9 %), wohingegen nur ein geringer Teil der Patienten aus den USA kam (Pembrolizumab-Monotherapie: 4,8 %; platinbasierte Chemotherapie: 2,5 %).

Der Raucherstatus war in den beiden Gruppen wie folgt verteilt: In der Gruppe Pembrolizumab-Monotherapie waren 69,1 % ehemalige Raucher, 15,8 % aktive Raucher und 15,2 % Nichtraucher. In der Vergleichsgruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren 62,5 % ehemalige Raucher, 13,1 % aktive Raucher und 24,4 % Nichtraucher.

Hinsichtlich des ECOG-Leistungsstatus befanden sich unter Pembrolizumab-Monotherapie 69,1 % der Patienten im ECOG-Leistungsstatus 1, 30,3 % im ECOG-Leistungsstatus 0 und 0,6 % im ECOG-Leistungsstatus 2. Im platinbasierten Chemotherapie-Arm waren 66,9 % der Patienten im ECOG-Leistungsstatus 1 und 33,1 % im ECOG-Leistungsstatus 0.

Gemäß AJCC (7. Auflage) befanden sich unter Pembrolizumab-Monotherapie alle Studienteilnehmer im Stadium IV. Im platinbasierten Chemotherapie-Arm waren 99,4 % der Patienten im Stadium IV und 0,6 % im Stadium IIIB.

Bei Baseline betrug die durchschnittliche Tumorgröße 98,5 mm in der Gruppe Pembrolizumab-Monotherapie und 98,7 mm im platinbasierten Chemotherapie-Arm. Hirnmetastasen ließen sich bei 9,1 % der Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie feststellen im Vergleich zu 6,9 % der Patienten unter platinbasierter Chemotherapie. Ein Großteil der Patienten wies histologisch ein Adenokarzinom auf (89,1 % unter Pembrolizumab-Monotherapie und 86,9 % unter platinbasierter Chemotherapie). Eine vorhergehende adjuvante oder neo-adjuvante Therapie hatten 4,8 % der Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie. In der Gruppe platinbasierter Chemotherapie hatten 2,5 % der Patienten eine vorhergehende adjuvante oder neo-adjuvante Therapie.

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-138). Eine systematische Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen wird grundsätzlich jedoch ausgeschlossen.

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.

Vergleichbarkeit der Studien KEYNOTE 189 + KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 042 für den indirekten Vergleich

Behandlung (Brückenkomparator)

Alle vier Studien sind in Bezug auf den Brückenkomparator (platinbasierte Chemotherapie: Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin) vergleichbar. Die Dosierung und Applikationsintervalle der einzelnen Wirkstoffe des Brückenkomparators in den Studien KEYNOTE 189, KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 erfolgten gemäß den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformationen bzw. sind im Einklang mit der AM-RL zur Off-Label-Anwendung von Carboplatin.

Patientenrelevante Endpunkte

Für folgende patientenrelevanten Endpunkte wird ein indirekter Vergleich auf Basis der vier Studien durchgeführt und für die Zusatznutzenableitung herangezogen:

- Mortalität
    - Gesamtüberleben
    - Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung
- Morbidität
    - Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod
- Unerwünschte Ereignisse

Für patientenberichtete Endpunkte wurde der indirekte Vergleich auf Basis der KEYNOTE 189 vs. KEYNOTE 024 durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Teilpopulationen aus den beiden bewertungsrelevanten Studien mit dem zbAM KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G, sowie der Studien zur zVT (KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) lassen sich aufgrund der Charakteristika der untersuchten Patientenkollektive, der Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und als Monotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.1.2.2 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 4-139: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) – RCT (für das zu bewertende Arzneimittel und für die zVT) für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 189	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 021G	ja	ja	nein	nein	ja	ja[a]	niedrig
KEYNOTE 024	ja	ja	nein	nein	ja	ja[b]	niedrig
KEYNOTE 042	ja	ja	nein	nein	ja	ja[c]	niedrig

a: Aus der Studie KEYNOTE 189 und der der Kohorte G der Studie KEYNOTE 021wurde für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population dargestellt.

b: Aus der Studie KEYNOTE 024 wurden für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed durch den Prüfarzt festgelegt wurde, herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population dargestellt.

c: Aus der Studie KEYNOTE 042 wurden für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population dargestellt.

TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie KEYNOTE 189

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 189 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung und ist insgesamt als niedrig einzustufen. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde mittels IVRS bzw. IWRS erzielt, die zentral gesteuert wurde. Patienten wurden zufällig in einem Verhältnis 2:1 einem Behandlungsarm zugeordnet. Der

Prüfarzt dokumentierte bereits vor Randomisierung die Wahl der Platinoption, Cisplatin oder Carboplatin. In dieser randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Studie waren sowohl Patient als auch Prüfpersonal über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Bei bestätigter Krankheitsprogression und entsprechender Eignung gemäß der im Studienprotokoll a priori definierten Kriterien war ein Therapiewechsel nach Ermessen des Prüfarztes auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab möglich (siehe hierzu Erläuterungen zum Therapiewechsel in Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Dabei wurde das Fortschreiten der Krebserkrankung gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung erhoben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen ebenfalls nicht vor und es wurden keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, festgestellt.

Studie KEYNOTE 021G

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 021G basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung und ist insgesamt als niedrig einzustufen. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde mittels IVRS bzw. IWRS erzielt, die zentral gesteuert wurde. Patienten wurden zufällig in einem Verhältnis 1:1 einem Behandlungsarm zugeordnet. In dieser offenen Studie waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Bei bestätigter Krankheitsprogression und entsprechender Eignung gemäß der im Studienprotokoll a priori definierten Kriterien war ein Therapiewechsel nach Ermessen des Prüfarztes auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab möglich (siehe hierzu Erläuterungen zum Therapiewechsel in Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Dabei wurde das Fortschreiten der Krebserkrankung gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung erhoben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert.

Studie KEYNOTE 024

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 024 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung und ist insgesamt als niedrig einzustufen. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde mittels IVRS bzw. IWRS erzielt, die zentral gesteuert wurde. Patienten wurden zufällig in einem Verhältnis 1:1 einem Behandlungsarm zugeordnet. In dieser offenen Studie waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Eine Verblindung wäre aufgrund des jeweiligen Studiendesigns mit Möglichkeit eines Therapiewechsels vom Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab nicht möglich gewesen. Bei bestätigter Krankheitsprogression und entsprechender Eignung gemäß der im Studienprotokoll a priori definierten Kriterien war ein Therapiewechsel nach Ermessen des Prüfarztes auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab möglich (siehe hierzu Erläuterungen zum Therapiewechsel in Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Dabei wurde das Fortschreiten der Krebserkrankung gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung erhoben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert.

Studie KEYNOTE 042

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 042 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten

Einschätzung und ist insgesamt als niedrig einzustufen. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde mittels IVRS bzw. IWRS erzielt, die zentral gesteuert wurde. Patienten wurden zufällig in einem Verhältnis 1:1 einem Behandlungsarm zugeordnet. In dieser offenen Studie waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Eine Verblindung wäre aufgrund der jeweiligen Studiendesigns mit Möglichkeit eines Therapiewechsels vom Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab nicht möglich gewesen. Bei bestätigter Krankheitsprogression und entsprechender Eignung gemäß der im Studienprotokoll a priori definierten Kriterien war ein Therapiewechsel nach Ermessen des Prüfarztes auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab möglich (siehe hierzu Erläuterungen zum Therapiewechsel in Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Dabei wurde das Fortschreiten der Krebserkrankung gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung erhoben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert

Vergleichbarkeit der Studien des indirekten Vergleichs (KEYNOTE 189, KEYNOTE 021G, KEYNOTE 042 und KEYNOTE 024)

Sowohl aus den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G als auch aus den Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 wurde für den indirekten Vergleich jeweils die TPC Survey Population mit metastasierendem nicht-plattenepithelialem NSCLC und PD-L1 TPS ≥ 50 % herangezogen. Während in der Studie KEYNOTE 021G alle Patienten im Vergleichsarm eine Chemotherapie aus Carboplatin und Pemetrexed erhalten haben, standen Patienten in der Studie KEYNOTE 189 die beiden Therapieoptionen Cisplatin und Pemetrexed oder Carboplatin und Pemetrexed zu Verfügung. Um den Brückenkomparator für den indirekten Vergleich einheitlich zu definieren, wurde daher aus der Studie KEYNOTE 024, bei welcher insgesamt fünf verschiedene Optionen einer platinbasierten Chemotherapie möglich waren, die Patientenpopulation aus dem Vergleichsarm ausgewählt, die eine Therapie mit Cisplatin und Pemetrexed oder Carboplatin und Pemetrexed erhalten haben. Ebenfalls wurde aus der Studie KEYNOTE 042, in welcher die Patienten im Vergleichsarm entweder eine Therapie bestehend aus Pemetrexed und Carboplatin oder aus Paclitaxel und Carboplatin erhalten haben, diejenige Patientenpopulation ausgewählt, die die Therapiekombination aus Pemetrexed und Carboplatin erhalten haben. Da Carboplatin in der Therapie des Bronchialkarzinoms gemäß Arzneimittelrichtlinie (2) in Deutschland nur Off-label eingesetzt werden darf und erstattungsfähig ist, wurde in allen Studien vor Randomisierung eine Befragung der Prüfärzte durchgeführt (TPC Survey), um die Patienten zu identifizieren, die für eine Cisplatin-Therapie nicht geeignet waren. Somit begrenzen sich die in diesem Nutzendossier präsentierten Ergebnisse auf die jeweilige TPC Survey Population.

Das Verzerrungspotential der Studien für den indirekten Vergleich wird somit durch einen gleich definierten Brückenkomparator möglichst gering gehalten. Ein Aspekt, der sich aus der Bildung von Teilpopulationen aus zwei Zulassungsstudien ergibt, ist die unterschiedliche Patientenzahl in den betrachteten Vergleichsgruppen. Während die zusammengefassten Daten der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G die Patientengruppe mit PD-L1 TPS ≥ 50 % umschließt (Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie: 95 Patienten, platinbasierte Chemotherapie: 50 Patienten), ist die eingeschlossene Patientenzahl der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 im

Pembrolizumab-Monotherapie-Arm: 165 Patienten und 160 Patienten im platinbasierte Chemotherapie-Arm.

Die Bildung von Teilpopulationen für den indirekten Vergleich und die zwischen den Behandlungsarmen unterschiedliche Anzahl an eingeschlossenen Patienten hat keine Auswirkung auf das Verzerrungspotential der Studienergebnisse, da die Zuteilung der Patienten in die Therapiearme weiterhin randomisiert erfolgte.

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 4-140: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**		**Gesundheits-bezogene Lebensqualität**	**Unerwünschte Ereignisse**
	Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	EORTC QLQ-C30/LC13, EQ-5D	TTST	EORTC QLQ-C30	
KEYNOTE 189	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
KEYNOTE 021G	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
KEYNOTE 024	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
KEYNOTE 042	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; TTST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod					

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – Indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.2.1.3.1.1 Mortalität – 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.**

Tabelle 4-141 Navigierbare Übersicht der auf Basis der Studien KEYNOTE 189, KEYNOTE 021 G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 ausgewerteten Endpunkte der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Endpunktkategorie Mortalität	**Gesamtüberleben**	**Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung**
KEYNOTE 189	Tabelle 4-145	Tabelle 4-150
KEYNOTE 021G	Tabelle 4-146	Tabelle 4-151
KEYNOTE 024	Tabelle 4-147	Tabelle 4-152
KEYNOTE 042	Tabelle 4-148	Tabelle 4-153
ITC (KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042)	Tabelle 4-149	Tabelle 4-154
ITC: Indirekter Vergleich		

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

Tabelle 4-142: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**Vergleichstherapie**
1	KEYNOTE 189	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin)
2	KEYNOTE 021G	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin)
3	KEYNOTE 024	Pembrolizumab-Monotherapie	Platinbasierte Chemotherapie[a]
4	KEYNOTE 042	Pembrolizumab-Monotherapie	Platinbasierte Chemotherapie[b]
a: Folgende platinbasierte Chemotherapien standen in der Studie KEYNOTE 024 als Option zur Verfügung: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel. Um eine Vergleichbarkeit des Brückenkomparators für den indirekten Vergleich herzustellen, sind aus diesen Kombinationschemotherapien jedoch nur die Kombinationen aus Cisplatin + Pemetrexed sowie Carboplatin + Pemetrexed in den indirekten Vergleich eingegangen.			

b: Folgende platinbasierte Chemotherapien standen in der Studie KEYNOTE 042 als Option zur Verfügung: Carboplatin + Paclitaxel, Carboplatin + Pemetrexed. Um eine Vergleichbarkeit des Brückenkomparators für den indirekten Vergleich herzustellen, ist aus diesen Kombinationschemotherapien nur die Kombination aus Carboplatin + Pemetrexed in den indirekten Vergleich eingegangen.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

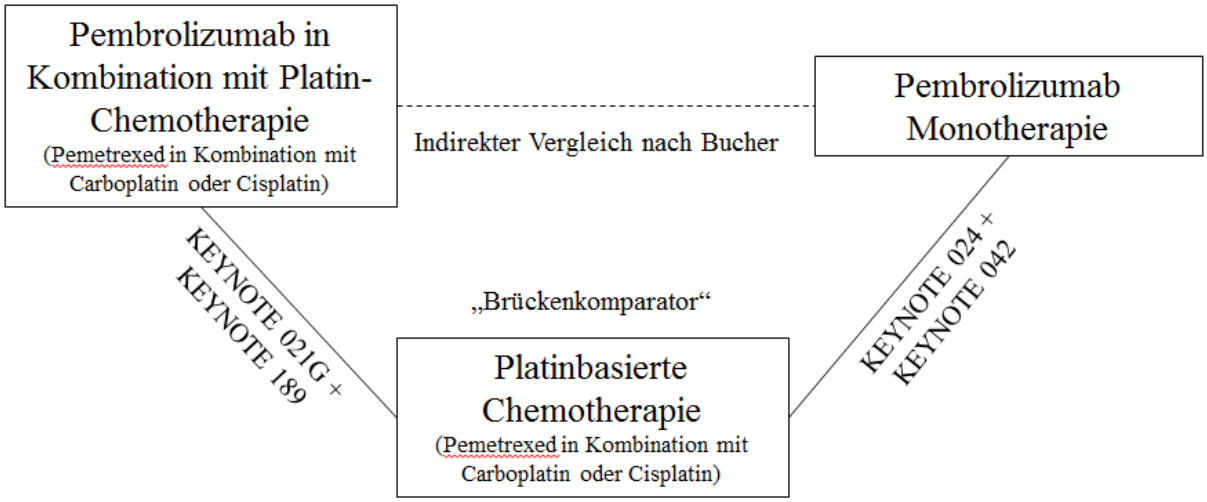


Abbildung 4-78: Evidenznetzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und Pembrolizumab-Monotherapie

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

Tabelle 4-143: Operationalisierung der Endpunktkategorie Mortalität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 189	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.11.2017. noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle drei Monate bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eingetreten ist. Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben basiert auf der Intention to Treat (ITT)-Population. Zusätzlich werden folgende Wirksamkeitsendpunkte im Rahmen der Mortalität ergänzend dargestellt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Studie	Operationalisierung
	Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist definiert als der Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Analyse des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung basiert auf der ITT-Population.
KEYNOTE 021G	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.05.2017 noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle drei Monate bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eingetreten ist. Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben basiert auf der ITT-Population. Zusätzlich werden folgende Wirksamkeitsendpunkte im Rahmen der Mortalität ergänzend dargestellt: - Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung *Die Operationalisierung des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung erfolgte analog zum Vorgehen in der Studie KEYNOTE 189.*
KEYNOTE 024	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle zwei Monate bis zum Tod nachbeobachtet. Zusätzlich werden folgende Wirksamkeitsendpunkte im Rahmen der Mortalität ergänzend dargestellt: - Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung *Die Operationalisierung des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung erfolgte analog zum Vorgehen in der Studie KEYNOTE 189.*
KEYNOTE 042	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle zwei Monate bis zum Tod nachbeobachtet. Zusätzlich werden folgende Wirksamkeitsendpunkte im Rahmen der Mortalität ergänzend dargestellt: - Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung *Die Operationalisierung des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung erfolgte analog zum Vorgehen in der Studie KEYNOTE 189.*
ITT: Intention to treat; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist durch die grundsätzlich vergleichbaren Patientenpopulationen der Studien (KEYNOTE 189, KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Fragestellungen der Studiendesigns und der Erhebung anhand klar definierter objektiver Kriterien gegeben.

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 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 189	niedrig	ja	ja	ja	ja[a]	niedrig
KEYNOTE 021G	niedrig	nein	ja	ja	ja[a]	niedrig
KEYNOTE 024	niedrig	nein	ja	ja	ja[b]	niedrig
KEYNOTE 042	niedrig	nein	ja	ja	ja[c]	niedrig

a: Aus der Studienpopulation der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G wird für den indirekten Vergleich die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für die hier dargestellten Ergebnisse betrachtet, welche sowohl alle Patienten umfasst, die vor Randomisierung für eine Cisplatin-Therapie ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Deutschen Arzneimittelrichtlinie Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als „Off-Label" eingesetzt hat.

b: Aus der Studie KEYNOTE 024 wurde für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed durch den Prüfarzt festgelegt wurde, herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt.

c: Aus der Studie KEYNOTE 042 wurden für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt.

ITT: Intention to treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

KEYNOTE 189

Die Studie KEYNOTE 189 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie und das Verzerrungspotential auf Studienebene ist als niedrig einzustufen. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

Gesamtüberleben und Fortschreiten der Krebserkrankung

Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Zudem kann bei dem Endpunkt Gesamtüberleben von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Für den indirekten Vergleich wird die Teilpopulation mit einem TPS≥ 50 % dargestellt und die TPC Survey Population, die auf der Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin beruht, herangezogen. Da die Entscheidung der Prüfarzte vor Randomisierung abgefragt wurde und der Endpunkt Gesamtüberleben unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig zu betrachten.

KEYNOTE 021G

Die Kohorte G entstammt der Studie KEYNOTE 021. Diese ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-II-Zulassungsstudie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin) im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin).

Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Für den indirekten Vergleich wird die Teilpopulation mit einem TPS≥ 50 % dargestellt und die TPC Survey Population, die auf der Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin beruht, herangezogen. Da die Entscheidung der Prüfarzte vor Randomisierung abgefragt wurde und der Endpunkt Gesamtüberleben unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig zu betrachten.

Ergänzende Bemerkung zu KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021 G

In beiden Studien (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G) war im Falle einer bestätigten Krankheitsprogression und entsprechender Eignung gemäß der im Studienprotokoll a priori definierten Kriterien nach Ermessen des Prüfarztes ein Therapiewechsel auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab möglich. Der Anteil an Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Studie KEYNOTE 189 (08. November 2017) vom platinbasierten Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechselten, lag bei 27,5 % (n = 11) und für die Studie KEYNOTE 021G (finale Analyse: 31. Mai 2017) bei 40,0 % (n =4) und beeinflusst somit die Effektschätzer des Endpunkts Gesamtüberleben. Die Möglichkeit des Therapiewechsels führt

zu einer Unterschätzung des Therapieeffekts von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie.

KEYNOTE 024

Bei der Studie KEYNOTE 024 handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, deren Tumoren einen PD-L1 TPS ≥ 50 % aufweisen.

Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 024 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Aus der Studie KEYNOTE 024 wurde für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed durch den Prüfarzt festgelegt wurde, herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt. Da die Entscheidung der Prüfarzte vor Randomisierung abgefragt wurde und der Endpunkt Gesamtüberleben unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig zu betrachten.

KEYNOTE 042

Bei der Studie KEYNOTE 042 handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie, die Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien bei nicht vorbehandelten Patienten mit lokal-fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 positiv (TPS ≥ 1 %) sind und keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen aufweisen, vergleicht.

Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 042 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Aus der Studie KEYNOTE 042 wurde für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem TPS≥ 50 % im metastasierenden Stadium und mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed durch den Prüfarzt festgelegt wurde, herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt. Da die Entscheidung der Prüfarzte vor Randomisierung abgefragt wurde und der Endpunkt Gesamtüberleben unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig zu betrachten.

Ergänzende Bemerkung zu KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

In beiden Studien (KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) war im Falle einer bestätigten Krankheitsprogression und entsprechender Eignung gemäß der im Studienprotokoll a priori definierten Kriterien ein Therapiewechsel nach Ermessen des Prüfarztes auf den Monotherapiearm mit Pembrolizumab möglich. Der Anteil an Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Studie KEYNOTE 024 (06. Mai 2016) vom platinbasierten Chemotherapie-Arm auf den Pembrolizumab-Monotherapiearm wechselten, lag bei 37,8 % (n = 28) und für die Studie KEYNOTE 042 (26. Februar 2018) bei 18,6 % (n = 16) und beeinflusst somit die Effektschätzer des Endpunkts Gesamtüberleben. Die Möglichkeit des Therapiewechsels aus dem Vergleichsarm in die Interventionsgruppe führt zu einer Unterschätzung des Therapieeffekts von der Pembrolizumab-Monotherapie.

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

Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Gesamtüberleben - ITT-Analyse[g]	85	18 (21,2)	Nicht erreicht [-; -]	40	21 (52,5)	10,0 [7,1; -]	0,33 [0,17; 0,62]	< 0,001
Gesamtüberleben - Adjustierung für Therapiewechsel: 2-stufiges Verfahren[h]	85	18 (21,2)	Nicht erreicht [-; -]	40	21 (52,5)	9,1 [6,6; -]	0,30 [0,15; 0,60]	< 0,001
Gesamtüberleben - RPSFT[i] Adjustierung nach Therapiewechsel[i]	85	18 (21,2)	Nicht erreicht [-; -]	40	21 (52,5)	9,0 [6,6; -]	0,29 [0,14; 0,59]	< 0,001

a: Datenschnitt: 08. November 2017

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

g: Patienten werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert

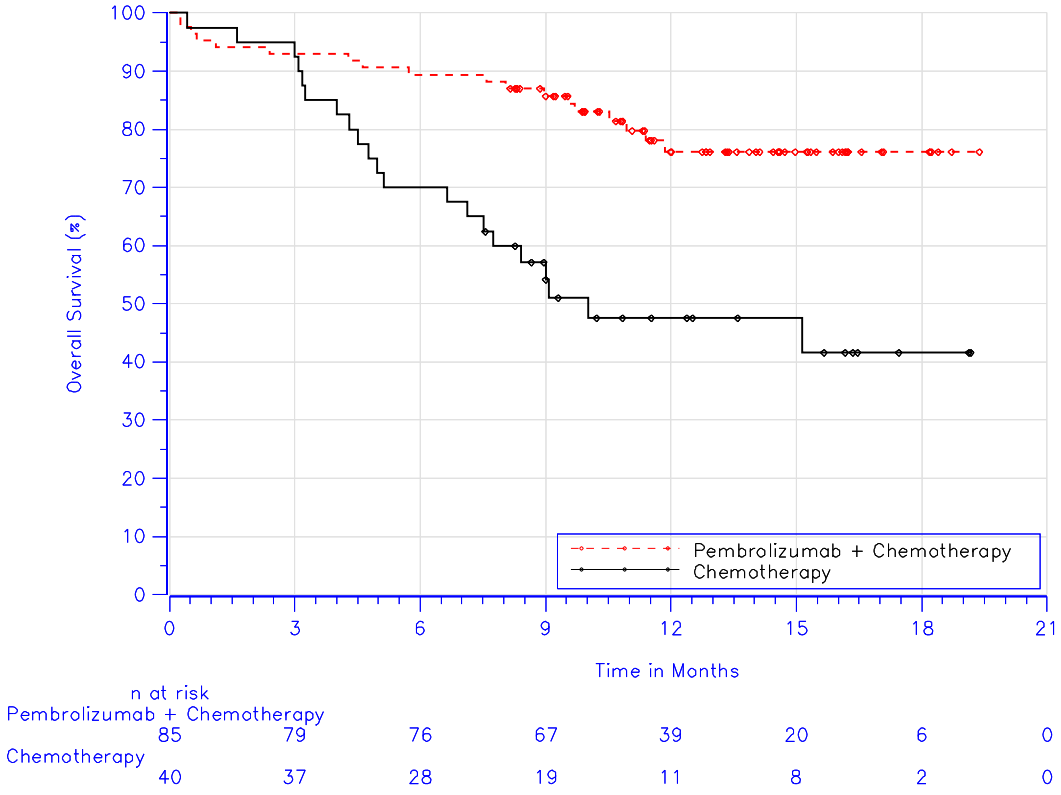
h: Two-stage Modell zur Adjustierung des Effekts der Therapiewechsler aus der Kontrollguppe auf Pembrolizumab-Monotherapie. Keine Re-Zensierung wurde durchgeführt. Das Konfidenzintervall des Hazard Ratios wird aus dem Aufblähen des Standardfehlers des Log-Hazard-Ratios berechnet, um den ITT p-Wert aus dem Cox-Modell zu erhalten. Der p-Wert der ITT Analyse wird beibehalten

i: Rank preserving structural failure time (RPSFT) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von der Kontrollgruppe zu Pembrolizumab-Monotherapie. Das Konfidenzintervall des Hazard Ratios wird aus dem Aufblähen des Standardfehlers des Log-Hazard-Ratios berechnet, um den ITT p-Wert aus dem Cox-Modell zu erhalten. Der p-Wert der ITT Analyse wird beibehalten

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RPSFT: Rank-Preserving Structural Failure Time; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Die Analyse des Gesamtüberlebens aus der Studie KEYNOTE 189 zeigt für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein HR von 0,33 zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie alleine bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant bei $\alpha = 5$ % (HR: 0,33; 95 %-KI: [0,17; 0,62]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-145 und Abbildung 4-79). Dies entspricht einer Verringerung des Risikos zu Versterben für die Patienten unter Kombination mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie um 67 %. Die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt des Datenschnittes für Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie noch nicht erreicht und liegt im Chemotherapie-Arm bei 10,0 Monaten. Die Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens betrug durchschnittlich 11,6 Monate (SD: 4,4; Median: 11,5 Monate) unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und 9,2 Monate (SD: 5,0; Median: 8,8 Monate) unter platinbasierter Chemotherapie. Die Sensitivitätsanalysen nach dem 2-Stufen-Modell und der RPSFT Adjustierung nach Therapiewechsel bestätigen die

Ergebnisse der ITT-Analyse und verdeutlichen die Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie. Insgesamt haben in der TPC Survey Population im Laufe der Studie 11 Patienten (27,5 %) aus dem Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt.



Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-79: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 08. November 2017)

Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 021G für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

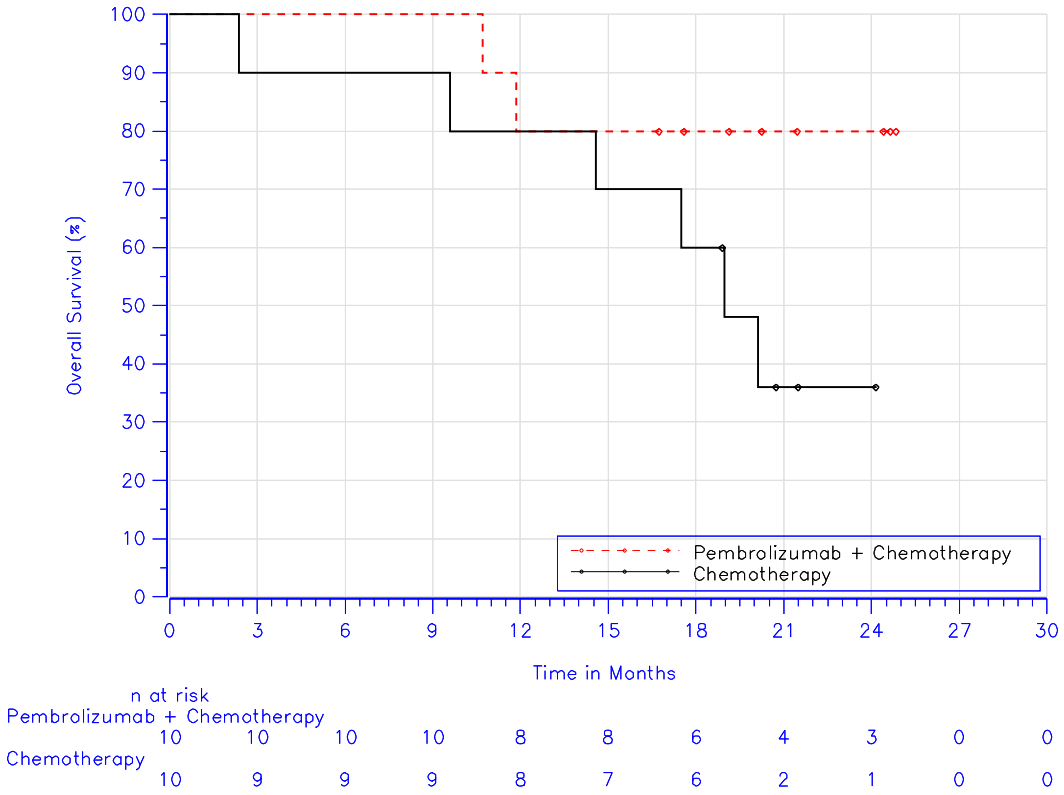
Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]	
	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Gesamtüberleben - ITT-Analyse[g]	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [10,7; -]	10	6 (60,0)	19,0 [2,4; -]	0,30 [0,06; 1,48]	0,140
Gesamtüberleben - RPSFT[h] Adjustierung nach Therapiewechsel[h]	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	6 (60,0)	17,5 [2,4; -]	0,23 [0,03; 1,62]	0,140
Gesamtüberleben - Per Protokoll Analyse[i]	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [10,7; -]	10	4 (40,0)	20,1 [2,4; -]	0,28 [0,05; 1,55]	0,144

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
g: Patienten werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert
h: Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von Chemotherapie zu Pembrolizumab + Chemotherapie
i: Patienten werden zum Zeitpunkt des Therapiewechsels von Chemotherapie zu Pembrolizumab + Chemotherapie zensiert

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RPSFT: Rank-Preserving Structural Failure Time; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Die Analyse des Gesamtüberlebens aus der Studie KEYNOTE 021G zeigt für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein HR von 0,30 zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie alleine bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Dieses Ergebnis ist statistisch nicht signifikant bei α = 5 % (HR: 0,30; 95 %-KI: [0,06; 1,48]; p = 0,140) (Tabelle 4-146 und Abbildung 4-80). Unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie hatten 2 Patienten (20,0 %) ein Ereignis (Todesfall) im Vergleich zu 6 Patienten (60,0 %) unter Platin-Chemotherapie. Die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt der finalen Analyse für Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie noch nicht erreicht und liegt im Chemotherapie-Arm bei 19,0 Monaten. Die Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens betrug durchschnittlich 19,2 Monate (SD: 5,0; Median: 19,7 Monate) unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und 16,8 Monate (SD: 6,5; Median: 18,9 Monate) unter platinbasierter Chemotherapie.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.



Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-80: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 021G für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 08. November 2017)

Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit der zVT

Studie: KEYNOTE 024[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Gesamtüberleben - ITT-Analyse[g]	75	22 (29,3)	Nicht erreicht [13,4; -]	74	28 (37,8)	12,6 [11,8; -]	0,66 [0,38; 1,16]	0,149
Gesamtüberleben - Adjustierung für Therapiewechsel: 2-stufiges Verfahren[h]	75	22 (29,3)	Nicht erreicht [-; -]	74	28 (37,8)	12,6 [8,4; -]	0,61 [0,31; 1,19]	0,149
Gesamtüberleben - RPSFT[i] Adjustierung nach Therapiewechsel[i]	75	22 (29,3)	Nicht erreicht [-; -]	74	28 (37,8)	12,6 [9,3; -]	0,62 [0,33; 1,19]	0,149
Gesamtüberleben - Per Protokoll Analyse[j]	75	22 (29,3)	Nicht erreicht [13,4; -]	74	20 (27,0)	Nicht erreicht [11,8; -]	0,80 [0,43; 1,49]	0,482

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

g: Patienten werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert

h: Two-Stage Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach platinbasierte Chemotherapie zu Pembrolizumab. Es wurde keine erneute Zensierung durchgeführt. Das Konfidenzintervall des Hazard Ratios wird aus dem Aufblähen des Standardfehlers des Log-Hazard-Ratios berechnet, um den ITT p-Wert aus dem Cox-Modell zu erhalten. Der p-Wert der ITT Analyse wird beibehalten

i: Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von Chemotherapie zu Pembrolizumab. Es wurde keine erneute Zensierung durchgeführt. Das Konfidenzintervall des Hazard Ratios wird aus dem Aufblähen des Standardfehlers des Log-Hazard-Ratios berechnet, um den ITT p-Wert aus dem Cox-Modell zu erhalten. Der p-Wert der ITT Analyse wird beibehalten

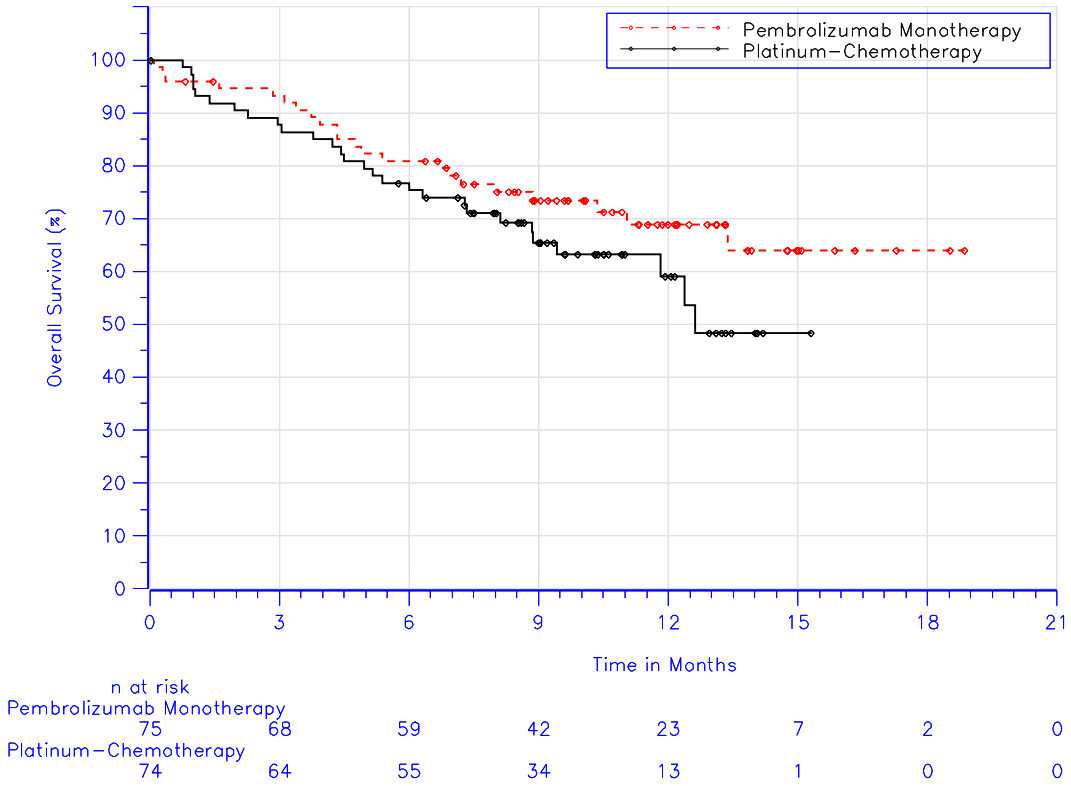
j: Patienten mit Überlebensaktualisierungen nach dem Wechsel der Behandlung von Platin-Chemotherapie auf Pembrolizumab werden bei Beginn der Behandlung mit Pembrolizumab zensiert

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time; TPC: Treatment of Physician's Choice.

Die Analyse des Gesamtüberlebens aus der Studie KEYNOTE 024 zeigt für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein HR von 0,66 zugunsten von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Dieses Ergebnis ist statistisch nicht signifikant bei $\alpha = 5$ % (HR: 0,66; 95 %-KI: [0,38; 1,16]; p = 0,149) (Tabelle 4-147 und Abbildung 4-81). Unter Pembrolizumab-Monotherapie hatten 22 Patienten (29,3 %) ein Ereignis (Todesfall) im Vergleich zu 28 Patienten (37,8 %) unter Platin-Chemotherapie. Die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt der finalen Analyse für Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie noch nicht erreicht und liegt im

Chemotherapie-Arm bei 12,6 Monaten. Die Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens betrug durchschnittlich 9,4 Monate (SD: 4,5; Median: 9,7 Monate) unter Pembrolizumab-Monotherapie und 8,2 Monate (SD: 3,8; Median: 8,6 Monate) unter platinbasierter Chemotherapie.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-81: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 09. Mai 2016)

Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 042 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Studie: KEYNOTE 042[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Gesamtüberleben - ITT-Analyse[g]	90	54 (60,0)	16,7 [13,4; 22,4]	86	52 (60,5)	16,4 [10,4; 19,1]	0,88 [0,60; 1,30]	0,524
Gesamtüberleben - Adjustierung für Therapiewechsel: 2-stufiges Verfahren[h]	90	54 (60,0)	16,7 [13,4; 22,4]	86	52 (60,5)	14,4 [10,2; 17,6]	0,77 [0,35; 1,72]	0,524
Gesamtüberleben - RPSFT[i] Adjustierung nach Therapiewechsel[i]	90	54 (60,0)	16,7 [13,4; 22,4]	86	52 (60,5)	15,6 [10,4; 18,3]	0,87 [0,57; 1,33]	0,524

a: Datenschnitt: 26. Februar 2018

b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Carboplatin/Pemetrexed

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

g: Patienten werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert

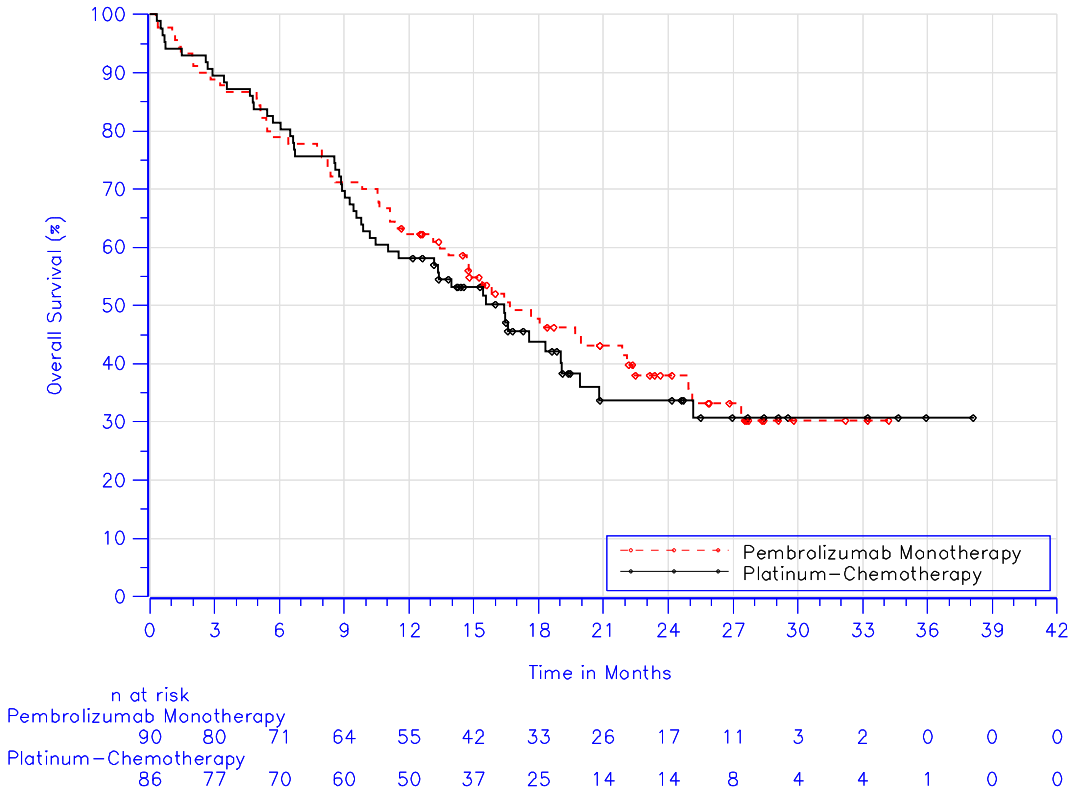
h: Two-Stage Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von der Kontrollgruppe zu einer anti-PD1/PD-L1 Therapie. Es wurde keine erneute Zensierung durchgeführt. Das Konfidenzintervall des Hazard Ratios wird aus dem Aufblähen des Standardfehlers des Log-Hazard-Ratios berechnet, um den ITT p-Wert aus dem Cox-Modell zu erhalten. Der p-Wert der ITT Analyse wird beibehalten

i: Rank preserving structural failure time (RPSFT) Modell: Adjustierung des Effektschätzers nach Therapiewechsel von der Kontrollgruppe zu einer anti-PD1/PD-L1 Therapie. Es wurde keine erneute Zensierung durchgeführt. Das Konfidenzintervall des Hazard Ratios wird aus dem Aufblähen des Standardfehlers des Log-Hazard-Ratios berechnet, um den ITT p-Wert aus dem Cox-Modell zu erhalten. Der p-Wert der ITT Analyse wird beibehalten

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RPSFT: Rank-Preserving Structural Failure Time; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Die Analyse des Gesamtüberlebens aus der Studie KEYNOTE 042 zeigt für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein HR von 0,88 zugunsten von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Dieses Ergebnis ist statistisch nicht signifikant bei α = 5 % (HR: 0,88; 95 %-KI: [0,60; 1,30]; p = 0,524) (Tabelle 4-148 und Abbildung 4-82). Unter Pembrolizumab-Monotherapie hatten 54 Patienten (60,0 %) ein Ereignis (Todesfall) im Vergleich zu 52 Patienten (60,5 %) unter Platin-Chemotherapie. Die mediane Überlebenszeit für Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie lag bei 16,7 Monaten und im Chemotherapie-Arm bei 16,4 Monaten. Die Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens betrug durchschnittlich 15,1 Monate (SD: 8,9; Median: 14,8 Monate) unter Pembrolizumab-Monotherapie und 14,1 Monate (SD: 8,8; Median: 13,6 Monate) unter platinbasierter Chemotherapie.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen dieses Ergebnis.



Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-82: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 042 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 26. Februar 2018)

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.

Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus dem indirekten Vergleich der Meta-Analysen der Studien KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042 in der Patientenpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Gesamtüberleben												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	95	20 (21,1)	Nicht erreicht [-;-]				50	27 (54,0)	15,1 [8,4;20,1]	0,32 [0,18;0,58]	0,40 [0,20;0,79]	0,008
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	76 (46,1)	18,0 [14,8;24,9]	160	80 (50,0)	15,6 [11,8;19,0]	0,79 [0,58;1,09]		

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024, sowie Carboplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042

b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189 und Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate, stratifiziert nach Studie (KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 189), sowie Behandlung, geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) als Kovariate, stratifiziert nach Studie (KEYNOTE 024 vs. KEYNOTE 042)

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042))

f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler

g: Datenschnitt: 31. Mai 2017

h: Datenschnitt: 08. November 2017

i: Datenschnitt: 09. Mai 2016

j: Datenschnitt: 26. Februar 2018

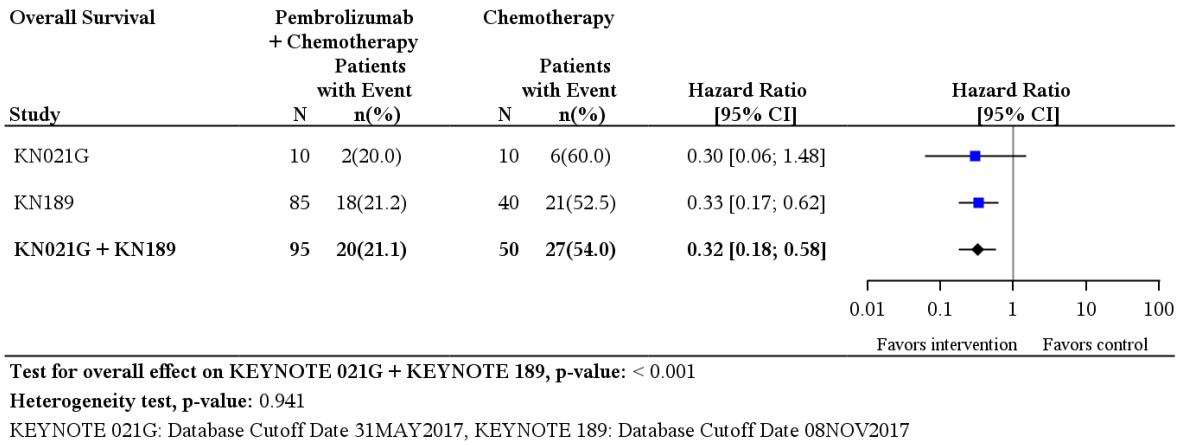
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen für nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,40 zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer Pembrolizumab-Monotherapie (Tabelle 4-149). Dieser Unterschied zwischen einer Pembrolizumab Chemotherapie und der Pembrolizumab-Monotherapie ist statistisch signifikant (HR: 0,40; 95%-KI [0,20; 0,79]; p = 0,008). Der Anteil an Patienten mit einem Ereignis ist unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie nur halb so groß (21,1 %) wie unter der Monotherapie mit Pembrolizumab (46,1 %).

Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das Gesamtüberleben vor (p = 0,941) (Abbildung 4-83). Auch zwischen den beiden Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität hinsichtlich des Behandlungseffekts auf das Gesamtüberleben vor (p = 0,329) (Abbildung 4-84).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist durch die grundsätzlich vergleichbaren Patientenpopulationen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Fragestellungen der Studiendesigns gegeben.

Die in dem Abschnitt 4.3.2.1.2.1 gezeigte Übertragbarkeit der Studienpopulationen gilt auch für den objektiv gemessenen Endpunkt Mortalität.



Test for overall effect on KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189, p-value: < 0.001
Heterogeneity test, p-value: 0.941
KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date 08NOV2017

Abbildung 4-83: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Population mit einem TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G

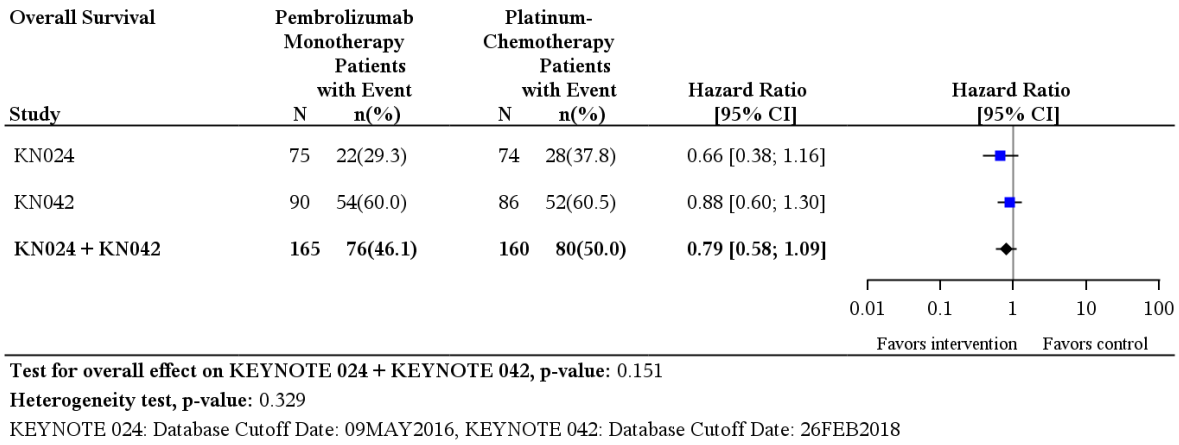


Abbildung 4-84: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Population mit einem TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

Konsistenz der Ergebnisse auf Basis weiterer Wirksamkeitsendpunkte

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM (Datenschnitt 08. November 2017)

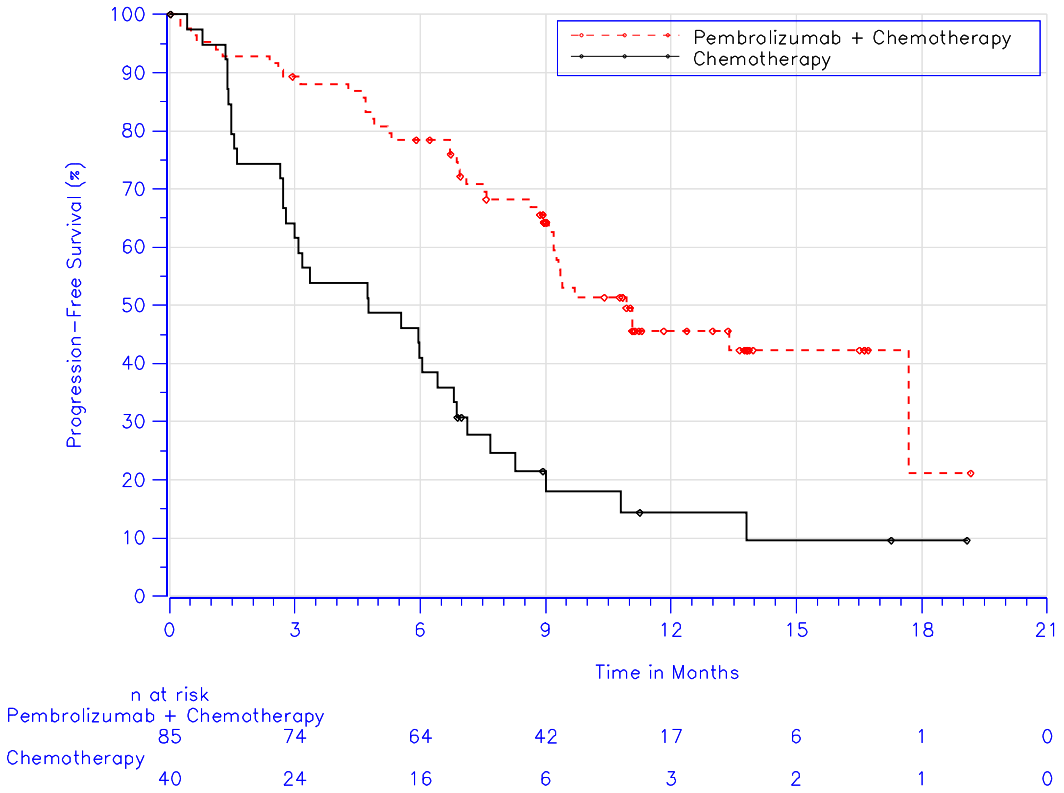
Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (BICR Primäranalyse)	85	42 (49,4)	10,9 [9,2; -]	40	33 (82,5)	4,8 [2,7; 6,8]	0,34 [0,21; 0,54]	< 0,001

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

BICR: Blinded Independent Central Review; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Die Analyse des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 189 zeigt für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit einer HR von 0,34 (95 %-KI: [0,21; 0,54]; p < 0,001) die statistisch signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und Pemetrexed gegenüber platinbasierter Chemotherapie alleine (Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu Versterben kann durch die Kombination aus Pembrolizumab und Pemetrexed und Platin-Chemotherapie um 66 % reduziert werden. Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist mit 10,9 Monaten unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie mehr als doppelt so hoch wie im Chemotherapie-Arm (4,8 Monate) (Tabelle 4-150 und Abbildung 4-85).

Die Analyse des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zugunsten einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.



Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-85: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 08. November 2017)

Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 021G für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM (Finale Analyse 31. Mai 2017)

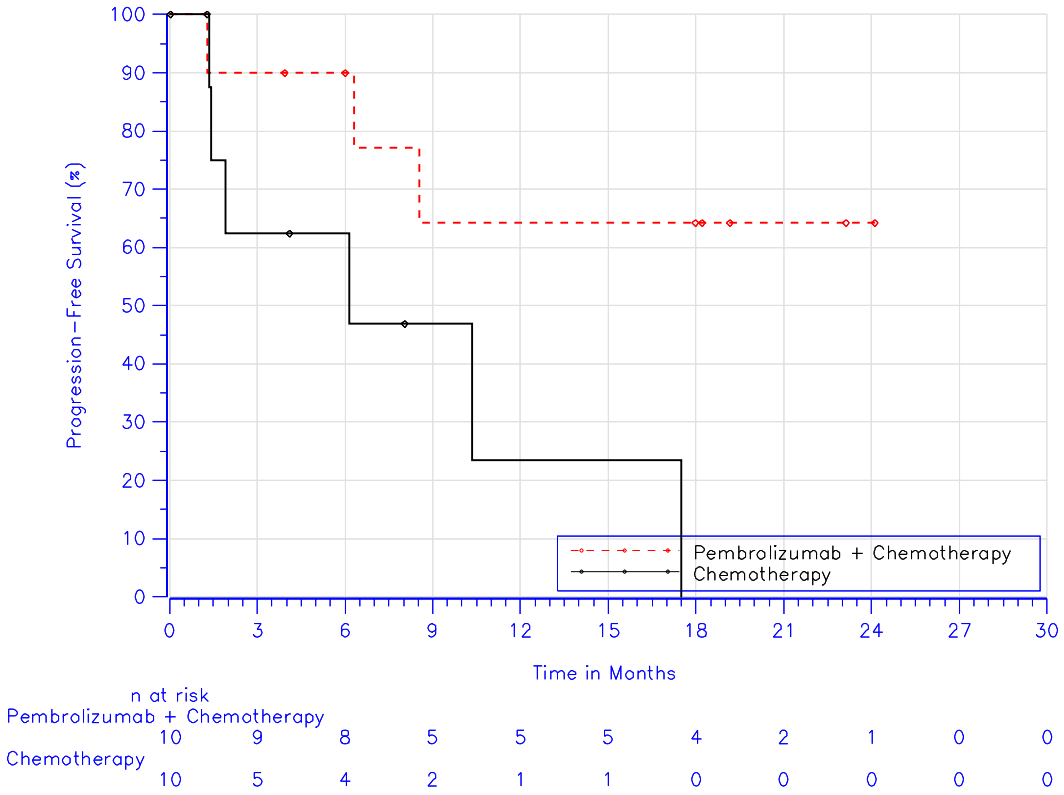
Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]	
	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nach RECIST 1.1 (BICR)	10	3 (30,0)	Nicht erreicht [1,3; -]	10	6 (60,0)	6,1 [1,3; 17,5]	0,25 [0,06; 1,04]	0,057

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

BICR: Blinded Independent Central Review; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Die Analyse des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 021G zeigt für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit einer HR von 0,25 (95 %-KI: [0,06; 1,04]; p = 0,057) keinen statistisch signifikanten Unterschied von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin) gegenüber platinbasierter Chemotherapie alleine (Pemetrexed und Carboplatin) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu Versterben kann durch die Kombination aus Pembrolizumab und Pemetrexed und Platin-Chemotherapie um 75 % reduziert werden. Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung konnte unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie noch nicht erreicht werden und liegt im Chemotherapie-Arm bei 6,1 Monaten (Tabelle 4-151 und Abbildung 4-86).

Die Analyse des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bestätigt den Effekt, der für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zugunsten einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie in der Studie KEYNOTE 021G gezeigt wurde.



Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-86: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 021G für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 31. Mai 2017)

Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT (Datenschnitt 09. Mai 2016)

Studie: KEYNOTE 024[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
	n[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (BICR Primäranalyse)	75	35 (46,7)	10,4 [5,4; -]	74	51 (68,9)	6,2 [4,1; 6,3]	0,56 [0,36; 0,87]	0,010

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

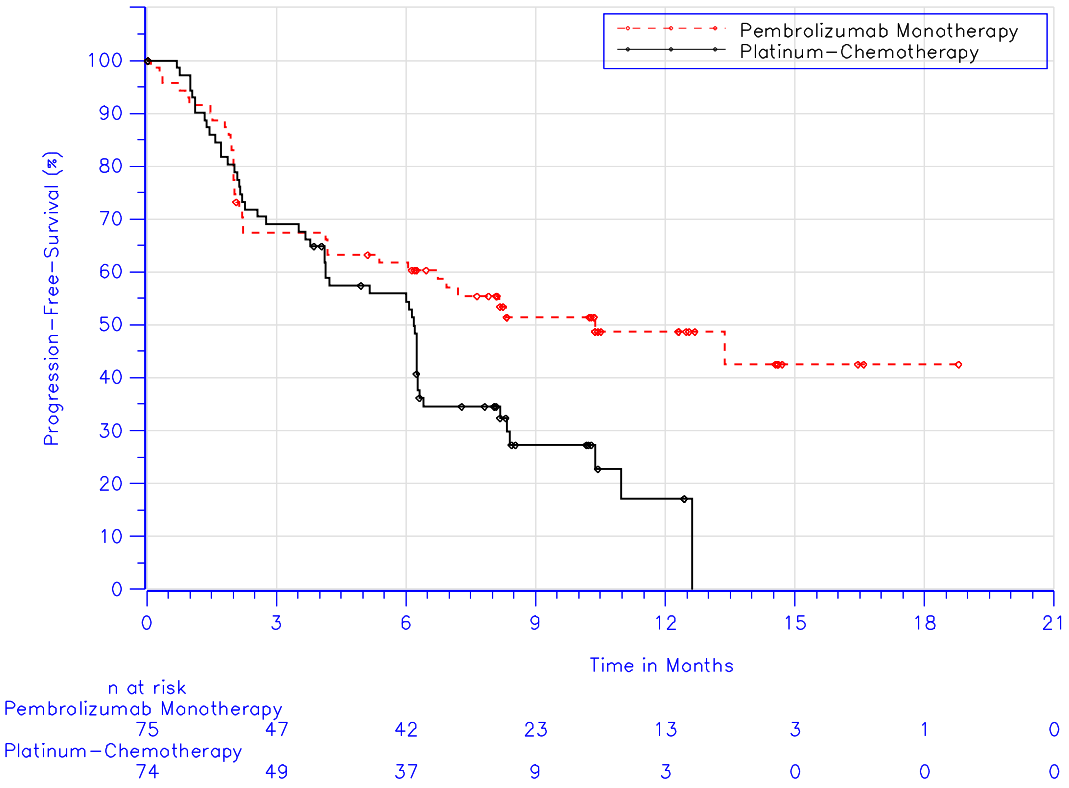
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice.

Die Analyse des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 024 zeigt für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit einer HR von 0,56 (95 %-KI: [0,36; 0,87]; p = 0,010) die statistisch signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu Versterben kann durch die Kombination aus Pembrolizumab und Pemetrexed und Platin-Chemotherapie um 44 % reduziert werden. Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt mit 10,4 Monaten unter Pembrolizumab-Monotherapie wesentlich höher als im Chemotherapie-Arm (6,2 Monate) (Tabelle 4-152 und Abbildung 4-87).

Die Analyse des Endpunktes Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil in dem Endpunkt Gesamtüberleben für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zugunsten einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-87: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 09. Mai 2016)

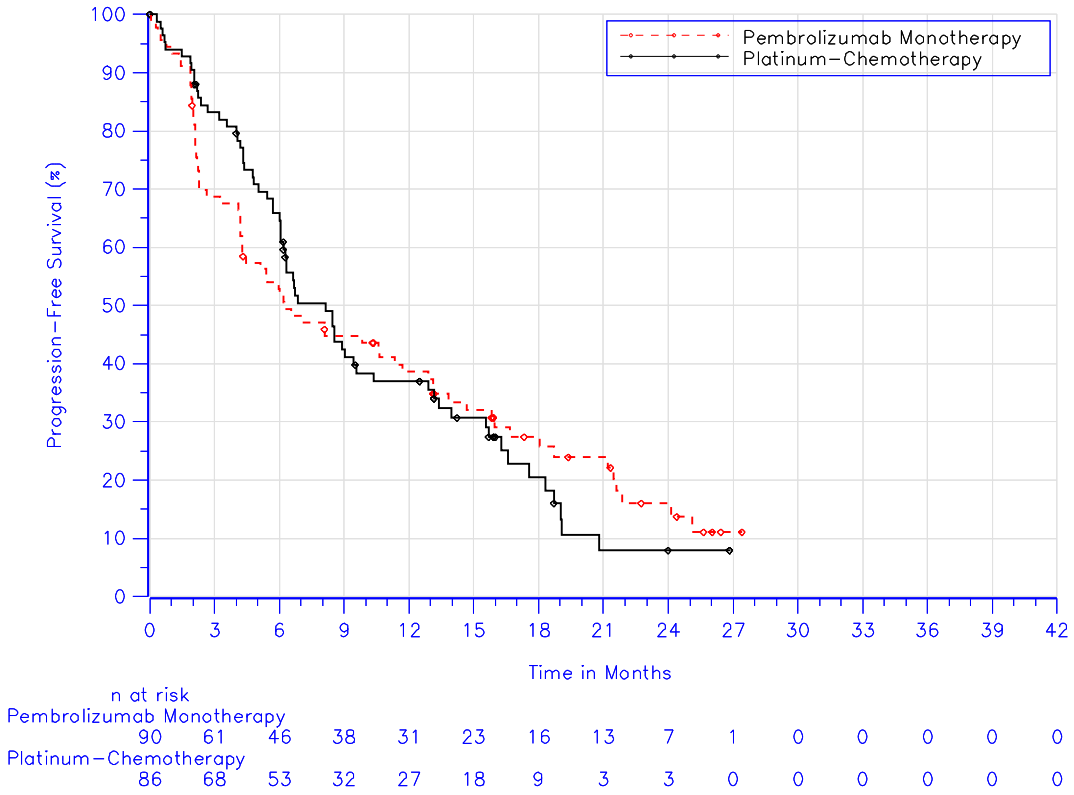
Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 042 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT (Datenschnitt 26. Februar 2018)

Studie: KEYNOTE 042[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (BICR Primäranalyse)	90	70 (77,8)	6,2 [4,3; 11,3]	86	64 (74,4)	8,1 [6,1; 9,6]	0,98 [0,70; 1,39]	0,928

a: Datenschnitt: 26. Februar 2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Carboplatin/Pemetrexed
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Die Analyse des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 042 zeigt für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit einer HR von 0,98 (95 %-KI: [0,70; 1,39]; p = 0,928) keinen statistisch signifikanten Unterschied von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 6,2 Monaten und im Chemotherapie-Arm bei 8,1 Monaten (Tabelle 4-153 und Abbildung 4-88).



Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-88: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 042 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 26. Februar 2018)

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.

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042 für die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 %

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (BICR Primäranalyse)												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	95	45 (47,4)	11,1 [9,2;-]				50	39 (78,0)	5,6 [2,8;6,8]	0,33 [0,21;0,51]	0,42 [0,25;0,71]	0,001
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	105 (63,6)	8,1 [5,4;12,9]	160	115 (71,9)	6,3 [6,1;8,2]	0,77 [0,59;1,01]		

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024, sowie Carboplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042

b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189 und Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate, stratifiziert nach Studie (KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 189), sowie Behandlung, geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) als Kovariate, stratifiziert nach Studie (KEYNOTE 024 vs. KEYNOTE 042)

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042))

f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler

g: Datenschnitt: 31. Mai 2017

h: Datenschnitt: 08. November 2017

i: Datenschnitt: 09. Mai 2016

j: Datenschnitt: 26. Februar 2018

BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

.

Insgesamt stützen die Ergebnisse zum Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung im indirekten Vergleich zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und der Pembrolizumab-Monotherapie die Ergebnisse im indirekten Vergleich zum Gesamtüberleben und bestätigen den statistisch signifikanten Vorteil unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (HR: 0,42; 95%-KI [0,25; 0,71]; p = 0,001).

Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G hinsichtlich des Behandlungseffekts auf den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung vor (p = 0,630) (Abbildung 4-89). Auch bei den beiden Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität hinsichtlich des Behandlungseffekts auf den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung vor (p = 0,052) (Abbildung 4-90).

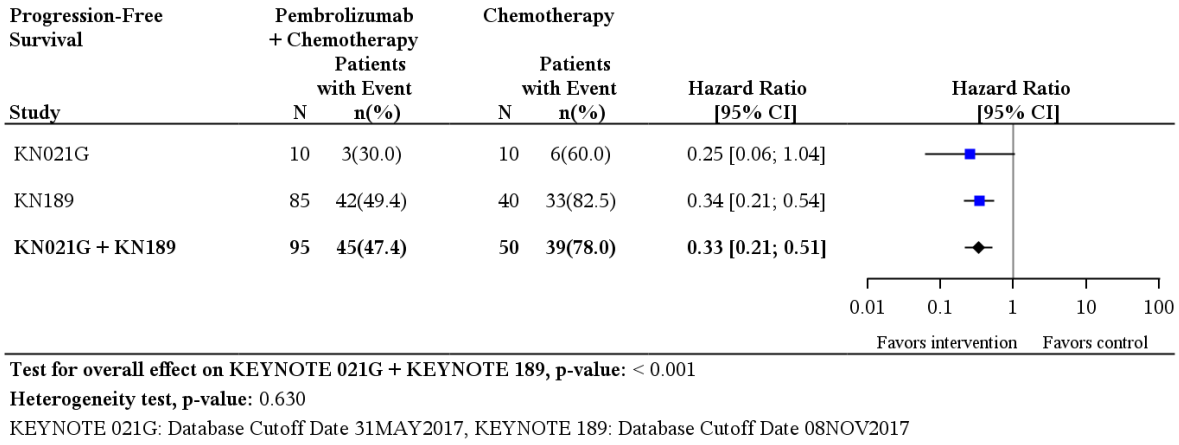


Abbildung 4-89: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung für die Population mit einem TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G

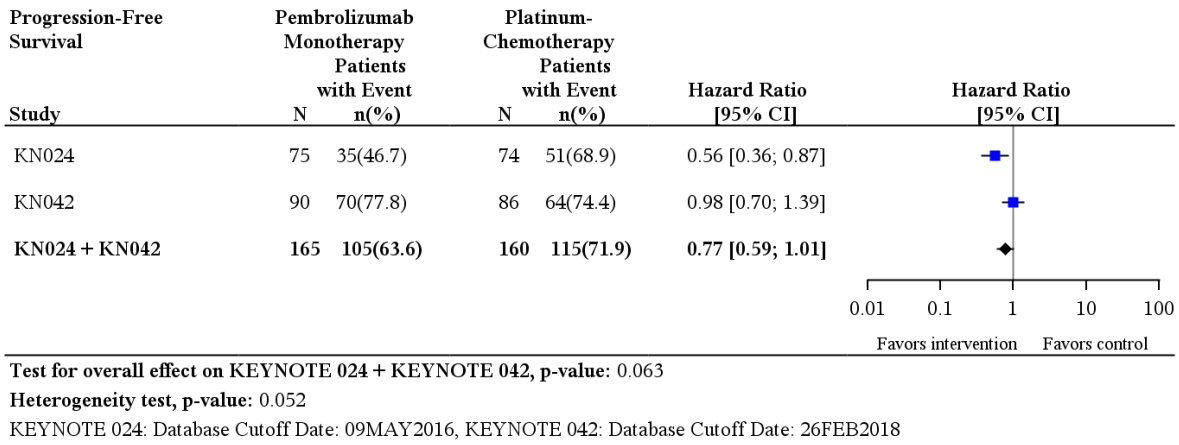


Abbildung 4-90: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung für die Population mit einem TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist durch die grundsätzlich vergleichbaren Patientenpopulationen der Studien (KEYNOTE 189, KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Fragestellungen der Studiendesigns gegeben.

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.

4.3.2.1.3.1.2 Morbidität – 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.**

Tabelle 4-155 Navigierbare Übersicht der auf Basis der Studien KEYNOTE 189, KEYNOTE 21G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 ausgewerteten Endpunkte der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Endpunktkategorie Morbidität	EORTC-QLQ-C30	EORTC-QLQ-LC13	EQ-5D VAS	Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod
KEYNOTE 189	Tabelle 4-159	Tabelle 4-159	Tabelle 4-159	Tabelle 4-202
KEYNOTE 021G		nicht zutreffend		Tabelle 4-203
KEYNOTE 024	Tabelle 4-160	Tabelle 4-160	Tabelle 4-160	Tabelle 4-204
KEYNOTE 042		nicht zutreffend		Tabelle 4-205
Indirekter Vergleich	Tabelle 4-161	Tabelle 4-162	Tabelle 4-163	Tabelle 4-206

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; VAS: Visuelle Analogskala

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

Tabelle 4-156: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Vergleichstherapie
1	KEYNOTE 189	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin)
2	KEYNOTE 021G	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin)
3	KEYNOTE 024	Pembrolizumab-Monotherapie	Platinbasierte Chemotherapie[a] (Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin)
4	KEYNOTE 042	Pembrolizumab-Monotherapie	Platinbasierte Chemotherapie[b] (Pemetrexed und Carboplatin)

a: Folgende platinbasierte Chemotherapien standen in der Studie KEYNOTE 024 als Option zur Verfügung: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel. Um eine Vergleichbarkeit des Brückenkomparators für den

indirekten Vergleich herzustellen, sind aus diesen Kombinationschemotherapien jedoch nur die Kombinationen aus Cisplatin + Pemetrexed sowie Carboplatin + Pemetrexed in den indirekten Vergleich eingegangen.

b: Folgende platinbasierte Chemotherapien standen in der Studie KEYNOTE 042 als Option zur Verfügung: Carboplatin + Paclitaxel, Carboplatin + Pemetrexed. Um eine Vergleichbarkeit des Brückenkomparators für den indirekten Vergleich herzustellen, ist aus diesen Kombinationschemotherapien nur die Kombination aus Carboplatin + Pemetrexed in den indirekten Vergleich eingegangen.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

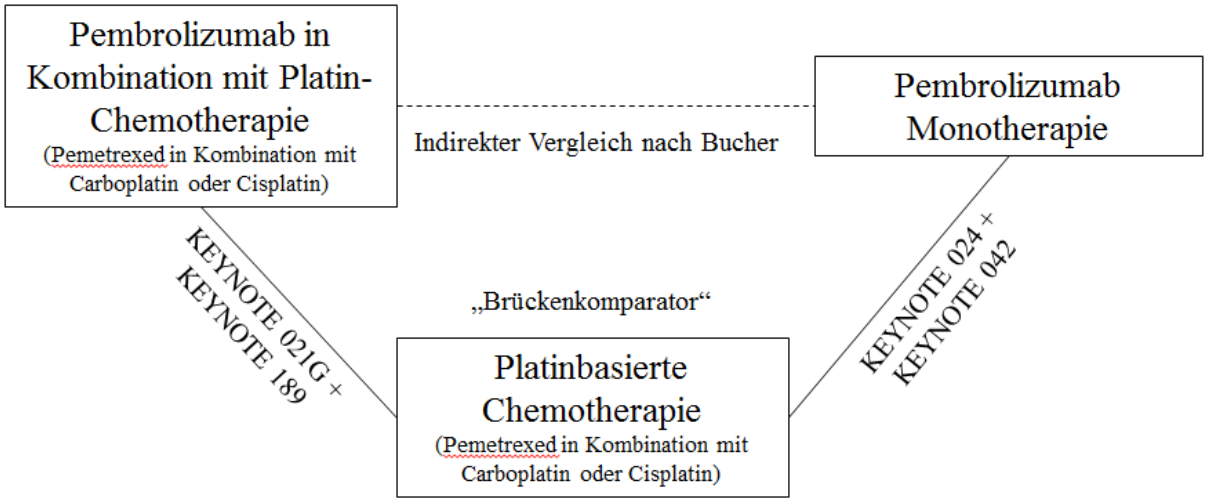


Abbildung 4-91: Evidenznetzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und Pembrolizumab-Monotherapie (für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod)

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

Tabelle 4-157: Operationalisierung der Endpunktkategorie Morbitität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 189	Die Krankheitssymptomatik wird operationalisiert als die Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte. Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 9 Symptomskalen des elektronischen EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0, die 10 Symptomskalen des elektronischen EORTC QLQ-LC13 Fragebogens Version 1.0 und die Visual Analog Scale (VAS) des elektronischen EQ-5D herangezogen. Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert. Der EORTC QLQ-C30, der EORTC QLQ-LC13 Fragebogen und der EQ-5D VAS wurden jeweils zur Baseline und zu Woche 3, 6, 9, 12, 21, 30, 39 und 48 sowie bei Therapieabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten zu Beginn ihrer Studienvisite die Fragebögen in einer in ihre Landessprache übersetzten,

Studie	Operationalisierung
	validierten Version selbstständig aus. Somit wird eine eventuelle Beeinflussung des Patienten durch Untersuchungsergebnisse oder durch das Studienpersonal vermieden. Der **EORTC QLQ-C30** umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum Globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö (Diarrhö) und finanzielle Schwierigkeiten. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (99) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (53). Der **EORTC QLQ-LC13** umfasst 13 Fragen zur Erhebung von Lungenkrebs-assoziierten Symptome: Dyspnoe (3 Fragen), Schmerzen (Brust), Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere), Husten und Hämoptoe, behandlungsbedingte Symptome (Mundschmerzen, Dysphagie, periphere Neuropathie und Alopezie). Die Antwortkategorien sowie der Auswertungsansatz des EORTC QLQ-LC13 sind identisch zu jenen des EORTC QLQ-C30.: Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (99) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (53). Der **EuroQoL-5D (EQ-5D)** ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (20). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS. Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über die 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (100). Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (75).

Studie	Operationalisierung
	Hauptanalyse: Eine klinisch relevante Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ist definiert als eine Verschlechterung um 10 Punkte (inkl. 7 Punkte VAS) von Baseline bis zu einer nachfolgender PRO Erhebung. Die Zeit bis zum Eintreten einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als Zeit von Start der Studienmedikation bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung. Patienten mit einer fehlenden PRO Erhebung zu Baseline werden zensiert zum Zeitpunkt des Starts der Studienmedikation. Patienten, welche keine bestätigte klinisch relevante Verschlechterung hatten wurden zum Zeitpunkt der letzten PRO Erhebung oder zum Datenschnitt 08.November 2017 zensiert. **Nebenanalyse:** In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt, ergänzend zur oben aufgeführten Hauptanalyse, eine deskriptive Übersicht der einzelnen Symptomskalen und der visuellen Analogskala über die jeweiligen Erhebungszeitpunkte hinweg. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median, Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine longitudinale Darstellung der Mittelwerte (inkl. Standardfehler) über den Zeitverlauf für die Einzelstudien. Die **Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod** (Time to Subsequent Therapy, TTST) ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Folgetherapie kann eine antineoplastische Therapie oder eine antineoplastische Radiotherapie sein. Patienten ohne antineoplastische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Eine antineoplastische Strahlentherapie wurde berücksichtigt, wenn sie für die Kontrolle einer metastasierenden, rezidivierenden oder refraktären Erkrankung, für die palliative Behandlung oder zur Symptomkontrolle durchgeführt wurde. Medikamente wie Prüfpräparate (unspezifiziert) werden für die Auswertung nicht berücksichtigt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung, die Zeit bis zur ersten Folgetherapie definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten antineoplastischen Folgetherapie, dargestellt. Patienten ohne antineoplastische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes, oder wenn sie im Verlauf der Studie nicht verstarben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes, zensiert. Die Analyse des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie basiert auf der ITT-Population.
KEYNOTE 021G[a]	Die Operationalisierung und Auswertung des Endpunkts **Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod** (Time to Subsequent Therapy, TTST) wurde analog zum Vorgehen in der Studie KEYNOTE 189 umgesetzt.
KEYNOTE 024	Die Krankheitssymptomatik wird operationalisiert als die Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte. Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 9 Symptomskalen des elektronischen EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0, die 10 Symptomskalen des elektronischen EORTC QLQ-LC13 Fragebogens Version 1.0 und die Visual Analog Scale (VAS) des elektronischen EQ-5D herangezogen. Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert. Der EORTC QLQ-C30, der EORTC QLQ-LC13 Fragebogen und der EQ-5D VAS wurden jeweils zur Baseline und zu Woche 3, 6, 9, 12, 21, 30, 39 und 48 sowie bei

Studie	Operationalisierung
	Therapieabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten zu Beginn ihrer Studienvisite die Fragebögen in einer in ihre Landessprache übersetzten, validierten Version selbstständig aus. Somit wird eine eventuelle Beeinflussung des Patienten durch Untersuchungsergebnisse oder durch das Studienpersonal vermieden. Der **EORTC QLQ-C30** umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum Globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö (Diarrhö) und finanzielle Schwierigkeiten. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (99) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (53). Der **EORTC QLQ-LC13** umfasst 13 Fragen zur Erhebung von Lungenkrebs-assoziierten Symptome: Dyspnoe (3 Fragen), Schmerzen (Brust), Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere), Husten und Hämoptoe, behandlungsbedingte Symptome (Mundschmerzen, Dysphagie, periphere Neuropathie und Alopezie). Die Antwortkategorien sowie der Auswertungsansatz des EORTC QLQ-LC13 sind identisch zu jenen des EORTC QLQ-C30.: Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (99) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (53). Der **EuroQoL-5D (EQ-5D)** ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (20). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS. Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über die 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (100). Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (75).

Studie	Operationalisierung
	Hauptanalyse: Eine klinisch relevante Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ist definiert als eine Verschlechterung um 10 Punkte (inkl. 7 Punkte VAS) von Baseline bis zu einer nachfolgender PRO Erhebung. Die Zeit bis zum Eintreten einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als Zeit von Start der Studienmedikation bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung. Patienten mit einer fehlenden PRO Erhebung zu Baseline werden zensiert zum Zeitpunkt des Starts der Studienmedikation. Patienten, welche keine bestätigte klinisch relevante Verschlechterung hatten wurden zum Zeitpunkt der letzten PRO Erhebung oder zum Datenschnitt 08.November 2017 zensiert. **Nebenanalyse:** In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt, ergänzend zur oben aufgeführten Hauptanalyse, eine deskriptive Übersicht der einzelnen Symptomskalen und der visuellen Analogskala über die jeweiligen Erhebungszeitpunkte hinweg. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median, Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine longitudinale Darstellung der Mittelwerte (inkl. Standardfehler) über den Zeitverlauf für die Einzelstudien. Die Operationalisierung und Auswertung des Endpunkts **Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod** (TTST) wurde analog zum Vorgehen in der Studie KEYNOTE 189 umgesetzt.
KEYNOTE 042[a]	Die Operationalisierung und Auswertung des Endpunkts **Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod** (TTST) wurde analog zum Vorgehen in der Studie KEYNOTE 189 umgesetzt.
a: In den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042waren die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS nicht Bestandteil des Studienprotokolls. Daher wird der Endpunkt Krankheitssymptomatik, erfasst und operationalisiert über die Symptomskalen dieser Fragebögen, rein als indirekter Vergleich für die Studie KEYNOTE 189 vs. KEYNOTE 024 ausgewertet. EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; ITT: Intention to Treat; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; VAS: Visuelle Analogskala	

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist durch die grundsätzlich vergleichbaren Patientenpopulationen der Studien (KEYNOTE 189, KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Fragestellungen der Studiendesigns und der Erhebung anhand klar definierter Kriterien gegeben.

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 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunktkategorie Morbidität in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 189						
EORTC-QLQ-C30	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja[b]	niedrig
EORTC-QLQ-LC13	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja[b]	niedrig
EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja[b]	niedrig
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja[b]	niedrig
KEYNOTE 021G						
EORTC-QLQ-C30	Nicht zutreffend.					
EORTC-QLQ-LC13	Nicht zutreffend.					
EQ-5D VAS	Nicht zutreffend.					
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja[c]	niedrig
KEYNOTE 024						
EORTC-QLQ-C30	niedrig	nein	ja[a]	ja	ja[d]	hoch
EORTC-QLQ-LC13	niedrig	nein	ja[a]	ja	ja[d]	hoch
EQ-5D VAS	niedrig	nein	ja[a]	ja	ja[d]	hoch
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	niedrig	nein	ja[a]	ja	ja[d]	niedrig
KEYNOTE 042						
EORTC-QLQ-C30	Nicht zutreffend.					
EORTC-QLQ-LC13	Nicht zutreffend.					
EQ-5D VAS	Nicht zutreffend.					
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja[e]	niedrig

a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine weitere Erhebung der patientenberichteten Endpunkte vorlag. Zusätzlich begründet sich die TPC Survey Population auf der Therapieentscheidung vor Randomisierung, so dass das ITT Prinzip beibehalten wurde.

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt

b: Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 189 wurde lediglich die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für die hier dargestellten Ergebnisse betrachtet. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt.

c: Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 021G wurde lediglich die Teilpopulation mit einer PD-L1 TPS ≥ 50 % für die hier dargestellten Ergebnisse betrachtet. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt.

d: Aus der Studie KEYNOTE 024 wurde für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed durch den Prüfarzt festgelegt wurde, herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt.

e: Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 042 wurde für den indirekten Vergleich lediglich die Teilpopulation mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % betrachtet. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; FAS: Full Analysis Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention to treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

KEYNOTE 189

Die Studie KEYNOTE 189 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie und das Verzerrungspotential auf Studienebene ist als niedrig einzustufen. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

In der Studie KEYNOTE 189 wurden für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % Analysen der Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte und eine longitudinale Analyse über die Zeit durchgeführt, die im Folgenden dargestellt werden. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der primären Analyse (Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung). Die EORTC QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten wird nicht als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt gemäß SGB V betrachtet und wird somit in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt. Darüber hinaus erfolgt für die Krankheitssymptomatik eine Auswertung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und

Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der primären Analyse (Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod)

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

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik erfolgte durch den verblindeten Patienten. Die Rücklaufquote der Fragebögen ist prinzipiell positiv zu bewerten. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.11.2017 belief sich die Rücklaufquote in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen sowie für den EQ-5D VAS zu Woche 48 auf 67,6 % im Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie-Arm und auf 50,0 % im Chemotherapie-Arm; für den EORTC QLQ-LC13 beträgt die Rücklaufquote zu Woche 48 mit 62,2 % (Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) und 50,0 % (platinbasierte Chemotherapie). Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS ist dem Dossier beigelegt (96)

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns besteht lediglich ein geringfügiges Risiko der informativen Zensierung. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Für den indirekten Vergleich wird die Teilpopulation mit einem TPS≥ 50 % auf Basis der TPC Survey Population dargestellt, die auf der Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin beruht. Insgesamt wird daher das Verzerrungspotential für die Auswertung der Krankheitssymptomatik jeweils als niedrig eingestuft.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde innerhalb der ITT Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt um den Einfluss des Ereignisses Tod auf die Ergebnisse des Endpunkts zu untersuchen. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wird somit als niedrig eingestuft.

KEYNOTE 021G

Die Kohorte G entstammt der Studie KEYNOTE 021. Diese ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-II-Zulassungsstudie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin) im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin).

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 021G um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 021G wird die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für die hier dargestellten Ergebnisse auf Basis der TPC Survey Population betrachtet, die auf der Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin beruht. Die Entscheidung der Prüfärzte wurde vor Randomisierung abgefragt, so dass die Randomisierungssequenz für die Auswertungen erhalten bleibt. Zudem ist der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wird somit als niedrig eingestuft.

KEYNOTE 024

Bei der Studie KEYNOTE 024 handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, deren Tumoren einen PD-L1 TPS ≥ 50 % aufweisen.

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

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 024 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber und Patienten nicht verblindet. Der Endpunkt Krankheitssymptomatik wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Aus der Studie KEYNOTE 024 wurde für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed durch den Prüfarzt festgelegt wurde, herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 09.05.2016 belief sich die Rücklaufquote in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS Fragebögen zu Woche 42 auf 76,5 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm und auf 64,7 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS ist dem Dossier beigelegt (96).

Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D der Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, bedeutsamer Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wird somit als niedrig eingestuft.

KEYNOTE 042

Bei der Studie KEYNOTE 042 handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie, die Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien bei nicht vorbehandelten Patienten mit lokal-fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC, deren Tumoren PD-L1 positiv (TPS ≥ 1 %) sind und keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen aufweisen, vergleicht.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 042 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 042 wird die Teilpopulation mit einer nicht-plattenepithelialen Tumorhistologie und mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für die hier dargestellten Ergebnisse auf Basis der TPC Survey Population betrachtet, die auf der Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin beruht. Die Entscheidung der Prüfärzte wurde vor Randomisierung abgefragt, so dass die Randomisierungssequenz für die Auswertungen erhalten bleibt. Zudem ist der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wird somit als niedrig eingestuft.

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

Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik aus der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	82	56 (68,3)	1,6 [0,9; 2,3]	38	24 (63,2)	1,5 [0,7; 2,5]	0,76 [0,46; 1,24]	0,274
Übelkeit und Erbrechen	82	50 (61,0)	2,1 [1,5; 3,3]	38	21 (55,3)	1,4 [0,8; 4,8]	0,81 [0,48; 1,36]	0,417
Schmerzen	82	46 (56,1)	4,8 [2,2; 7,9]	38	17 (44,7)	4,4 [2,1; 8,3]	1,04 [0,59; 1,82]	0,894
Dyspnoe	82	35 (42,7)	9,3 [5,7; -]	38	12 (31,6)	11,6 [4,2; -]	0,95 [0,49; 1,85]	0,882
Schlaflosigkeit	82	35 (42,7)	11,1 [3,5; -]	38	19 (50,0)	1,9 [1,0; 7,4]	0,57 [0,32; 1,01]	0,052
Appetitverlust	82	42 (51,2)	5,7 [2,6; 13,9]	38	17 (44,7)	4,9 [2,1; 9,3]	0,90 [0,50; 1,59]	0,706
Verstopfung	82	43 (52,4)	3,5 [2,1; 9,3]	38	16 (42,1)	6,9 [1,9; 11,6]	1,07 [0,60; 1,92]	0,809
Diarrhö	82	22 (26,8)	Nicht erreicht [9,9; -]	38	7 (18,4)	Nicht erreicht [9,3; -]	1,00 [0,42; 2,38]	0,999
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen (10 Punkte)								
Dyspnoe	82	47 (57,3)	3,0 [2,1; 5,7]	38	18 (47,4)	4,2 [1,6; 9,3]	0,94 [0,54; 1,64]	0,827
Husten	82	26 (31,7)	Nicht erreicht [9,3; -]	38	13 (34,2)	5,1 [3,0; -]	0,62 [0,31; 1,22]	0,164
Hämoptoe	82	4 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	38	2 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,15; 4,37]	0,796
Mundschmerzen	82	33 (40,2)	Nicht erreicht [3,3; -]	38	15 (39,5)	7,4 [2,1; 18,7]	0,87 [0,46; 1,64]	0,665
Dysphagie	82	25 (30,5)	Nicht erreicht [9,5; -]	38	7 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,51; 2,79]	0,679
Periphere Neuropathie	82	37 (45,1)	8,4 [2,8; -]	38	12 (31,6)	11,3 [4,8; -]	1,18 [0,60; 2,35]	0,633
Alopezie	82	36 (43,9)	7,0 [3,3; -]	38	15 (39,5)	4,4 [1,7; -]	0,75 [0,41; 1,38]	0,359
Schmerzen (Brust)	82	18 (22,0)	Nicht erreicht [14,9; -]	38	10 (26,3)	9,5 [7,4; -]	0,52 [0,23; 1,16]	0,110
Schmerzen (Arm/Schulter)	82	24 (29,3)	17,3 [12,2; 17,3]	38	14 (36,8)	9,0 [2,1; -]	0,45 [0,23; 0,90]	0,023
Schmerzen (andere)	82	42 (51,2)	7,4 [2,5; 9,2]	38	18 (47,4)	5,1 [1,7; -]	0,87 [0,50; 1,52]	0,627
EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (10 Punkte)	82	41 (50,0)	5,8 [2,6; -]	38	16 (42,1)	2,1 [1,5; -]	0,82 [0,45; 1,50]	0,526
EQ-5D VAS (7 Punkte)	82	44 (53,7)	2,8 [1,7; 9,7]	38	18 (47,4)	2,1 [1,4; -]	0,87 [0,50; 1,52]	0,628

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]

a: Datenschnitt: 08. November 2017

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

d: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert bei den EORTC QLQ Symptomskalen und als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Abnahme um mindestens 10 (7) Punkte im Vergleich zum Ausgangswert bei der EQ-5D VAS definiert

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

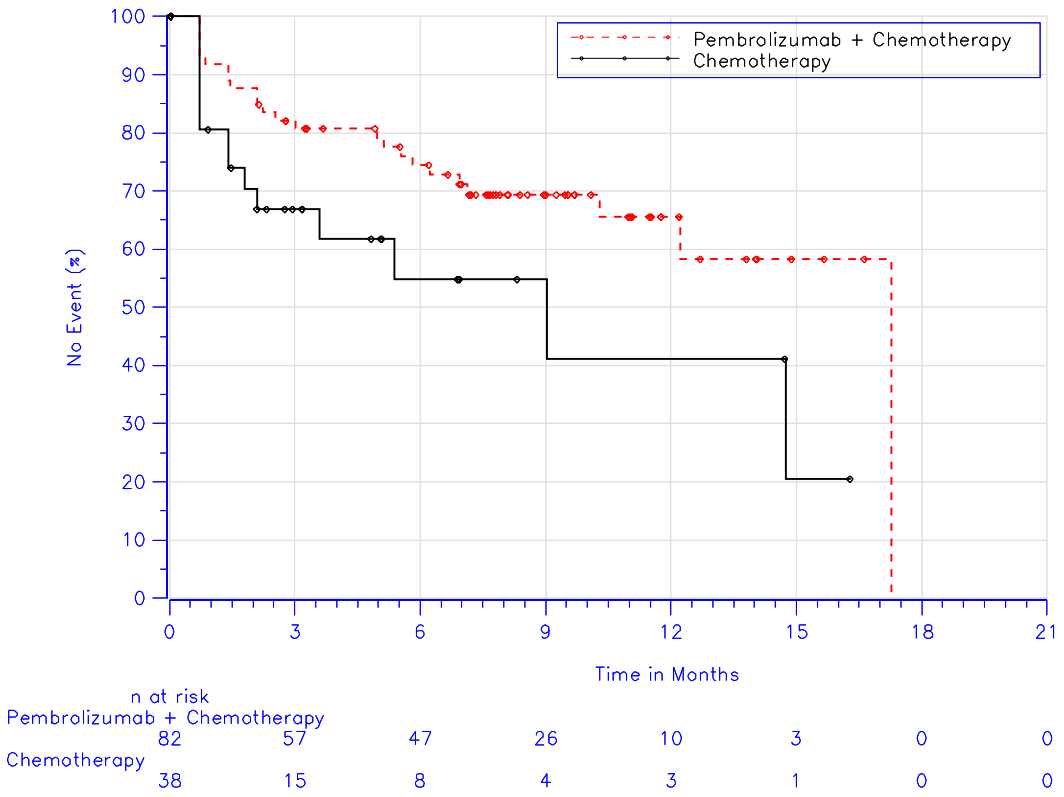
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariatestratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)

g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: ; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % in keiner Symptomskala des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (Tabelle 4-159).

Im krankheitsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-LC13 zeigt sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,45; 95 %-KI: [0,23; 0,90]; p = 0,023) (Tabelle 4-159 und Abbildung 4-92). Ansonsten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen für die Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 identifiziert.



Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-92: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-159).

Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik aus der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik aus der Studie KEYNOTE 024 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit der zVT

Studie: KEYNOTE 024[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen								
Erschöpfung	73	34 (46,6)	6,7 [1,4; -]	72	45 (62,5)	3,4 [1,4; 3,7]	0,60 [0,38; 0,95]	0,029
Übelkeit und Erbrechen	73	20 (27,4)	15,9 [15,9; -]	72	33 (45,8)	4,9 [1,4; 8,5]	0,39 [0,22; 0,70]	0,002
Schmerzen	73	34 (46,6)	7,6 [2,1; 11,8]	72	37 (51,4)	5,5 [1,7; 8,3]	0,71 [0,44; 1,14]	0,153
Dyspnoe	73	17 (23,3)	Nicht erreicht [9,9; -]	72	32 (44,4)	5,7 [3,7; 10,7]	0,42 [0,23; 0,75]	0,004
Schlaflosigkeit	73	15 (20,5)	Nicht erreicht [-; -]	72	28 (38,9)	6,4 [3,4; -]	0,44 [0,23; 0,83]	0,011
Appetitverlust	73	24 (32,9)	Nicht erreicht [6,7; -]	72	32 (44,4)	5,1 [3,5; 10,7]	0,64 [0,37; 1,09]	0,101
Verstopfung	73	20 (27,4)	Nicht erreicht [11,8; -]	72	32 (44,4)	5,8 [1,4; -]	0,49 [0,28; 0,86]	0,013
Diarrhö	73	15 (20,5)	Nicht erreicht [12,5; -]	72	21 (29,2)	Nicht erreicht [4,2; -]	0,56 [0,28; 1,12]	0,101
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen								
Dyspnoe	73	29 (39,7)	9,7 [3,5; -]	72	34 (47,2)	4,5 [2,4; 6,0]	0,75 [0,45; 1,25]	0,268
Husten	73	21 (28,8)	Nicht erreicht [8,5; -]	72	28 (38,9)	8,2 [4,2; 12,2]	0,54 [0,30; 0,98]	0,041
Hämoptoe	73	5 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	72	11 (15,3)	Nicht erreicht [7,6; -]	0,35 [0,12; 1,04]	0,058
Mundschmerzen	73	14 (19,2)	Nicht erreicht [-; -]	72	27 (37,5)	6,5 [4,8; -]	0,33 [0,17; 0,65]	0,001
Dysphagie	73	11 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	72	22 (30,6)	9,6 [5,8; 12,2]	0,40 [0,19; 0,85]	0,016
Periphere Neuropathie	73	21 (28,8)	Nicht erreicht [7,6; -]	72	31 (43,1)	4,9 [3,7; 8,3]	0,56 [0,32; 0,99]	0,045
Alopezie	73	7 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	72	33 (45,8)	5,1 [3,4; 6,4]	0,13 [0,06; 0,31]	< 0,001
Schmerzen (Brust)	73	14 (19,2)	Nicht erreicht [11,7; -]	72	19 (26,4)	Nicht erreicht [6,2; -]	0,60 [0,30; 1,21]	0,156
Schmerzen (Arm/Schulter)	73	21 (28,8)	Nicht erreicht [5,8; -]	72	19 (26,4)	8,3 [7,8; -]	0,92 [0,49; 1,72]	0,788
Schmerzen (andere)	73	33 (45,2)	7,6 [3,5; 10,7]	72	33 (45,8)	6,1 [3,4; 9,9]	0,81 [0,50; 1,32]	0,396
EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (10 Punkte)	73	28 (38,4)	Nicht erreicht [2,1; -]	72	43 (59,7)	3,5 [1,4; 4,8]	0,59 [0,36; 0,96]	0,033
EQ-5D VAS (7 Punkte)	73	32 (43,8)	3,6 [1,4; -]	72	45 (62,5)	2,2 [0,9; 4,0]	0,61 [0,38; 0,97]	0,038

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

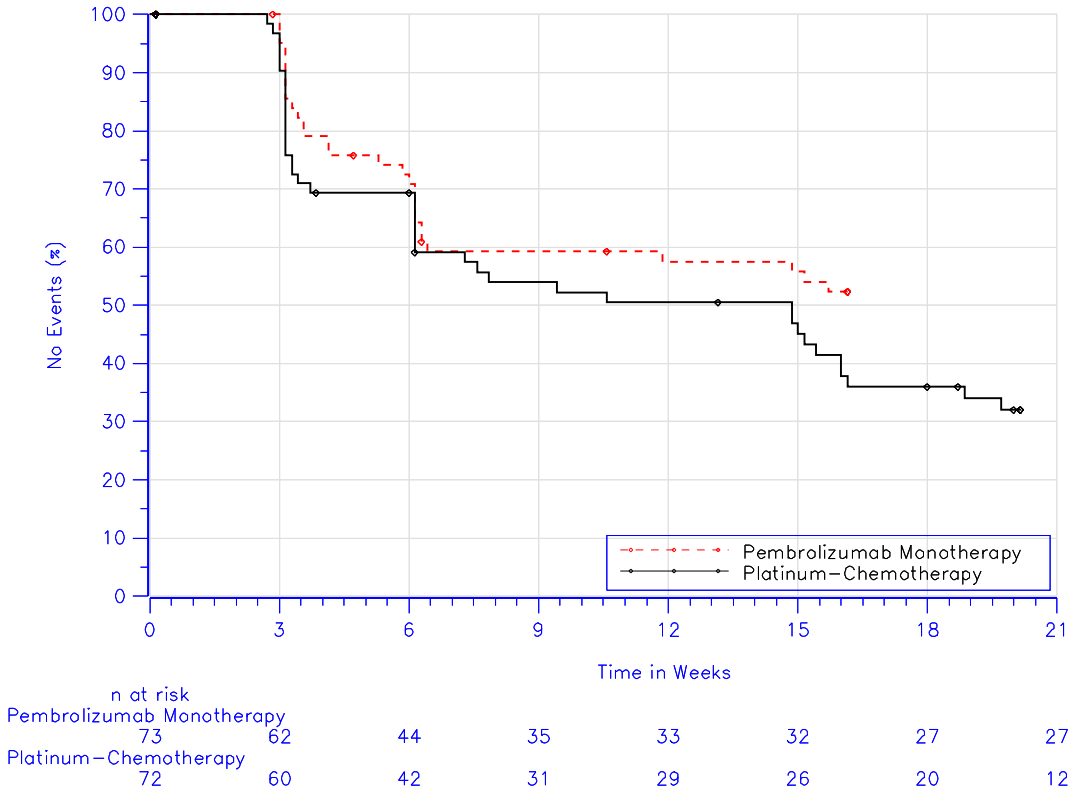
d: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Zunahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert bei den EORTC QLQ Symptomskalen und als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Abnahme um mindestens 10 (7) Punkte im Vergleich zum Ausgangswert bei der EQ-5D VAS definiert

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

Studie: KEYNOTE 024[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)								
g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)								
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; TPC: Treatment of Physician's Choice; VAS: Visuelle Analogskala								

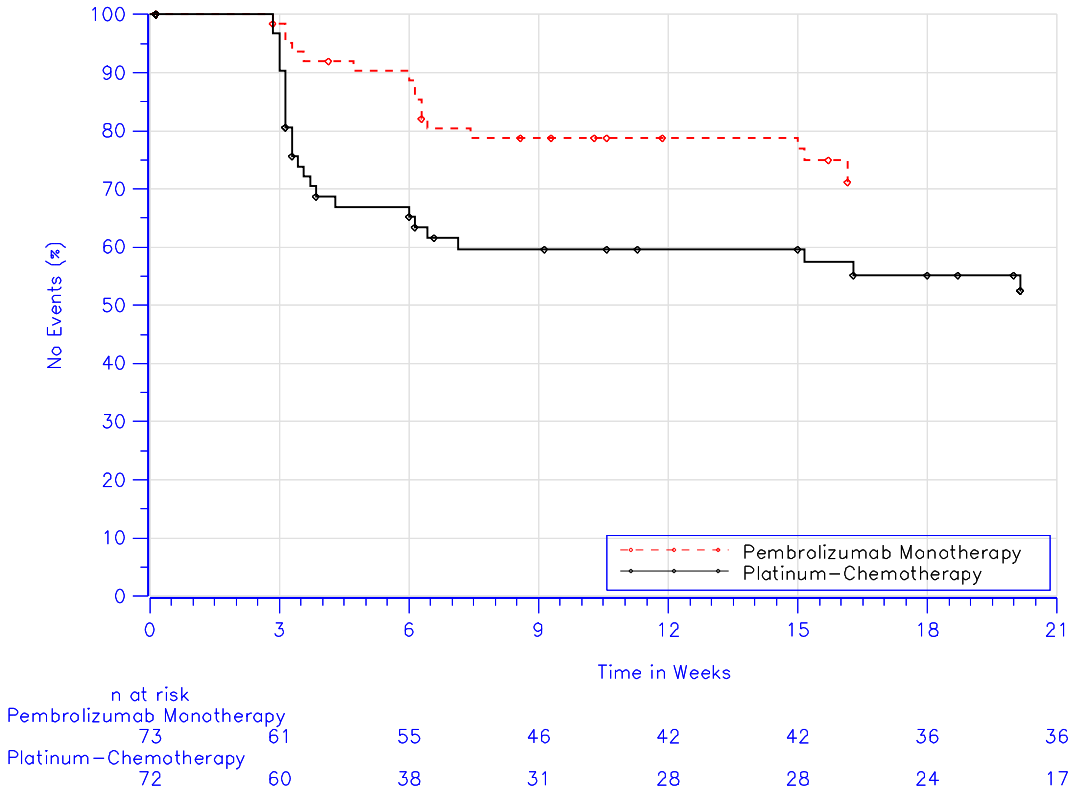
Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in der Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % des generischen EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in den Symptomskalen Erschöpfung (HR: 0,60; 95 %-KI: [0,38; 0,95]; p = 0,029), Übelkeit und Erbrechen (HR: 0,39; 95 %-KI: [0,22; 0,70]; p = 0,002), Dyspnoe (HR: 0,42; 95 %-KI: [0,23; 0,75]; p = 0,004), Schlaflosigkeit (HR: 0,44; 95 %-KI: [0,23; 0,83]; p = 0,011) und Verstopfung (HR: 0,49; 95 %-KI: [0,28; 0,86]; p = 0,013) (Tabelle 4-159 und Abbildung 4-93 bis Abbildung 4-97).

Im krankheitsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-LC13 zeigt sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie in den Symptomskalen Husten (HR: 0,54; 95 %-KI: [0,30; 0,98]; p = 0,041), Mundschmerzen (HR: 0,33; 95 %-KI: [0,17; 0,65]; p = 0,001), Dysphagie (HR: 0,40; 95 %-KI: [0,19; 0,85]; p = 0,016), periphere Neuropathie (HR: 0,56; 95 %-KI: [0,32; 0,99]; p = 0,045) und Alopezie (HR: 0,13; 95 %-KI: [0,06; 0,31]; p < 0,001) (Tabelle 4-159 und Abbildung 4-98 bis Abbildung 4-102). Ansonsten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen für die Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 identifiziert.



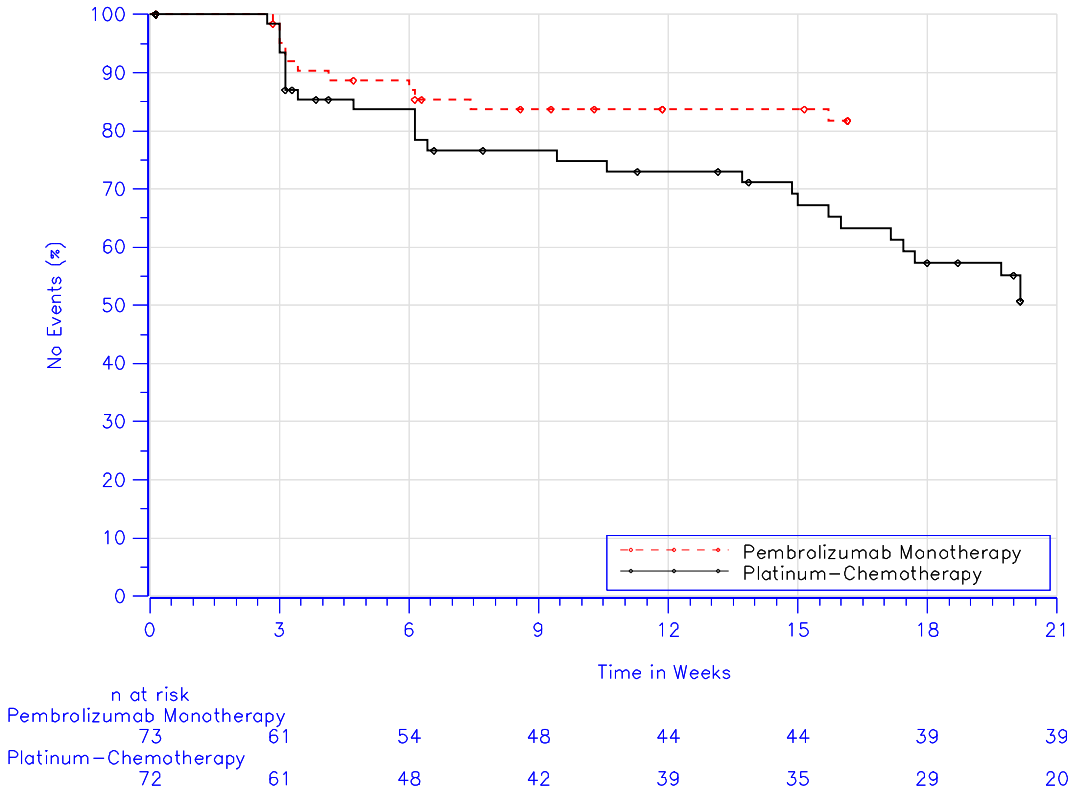
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-93: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 %



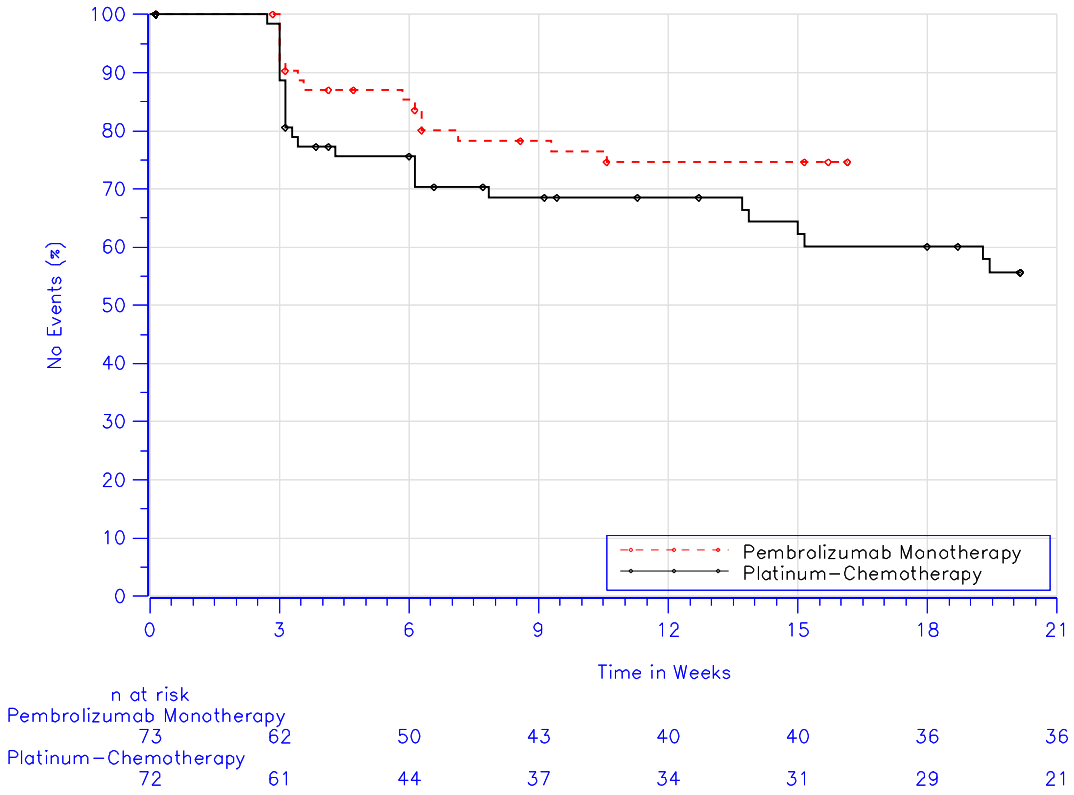
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-94: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 %



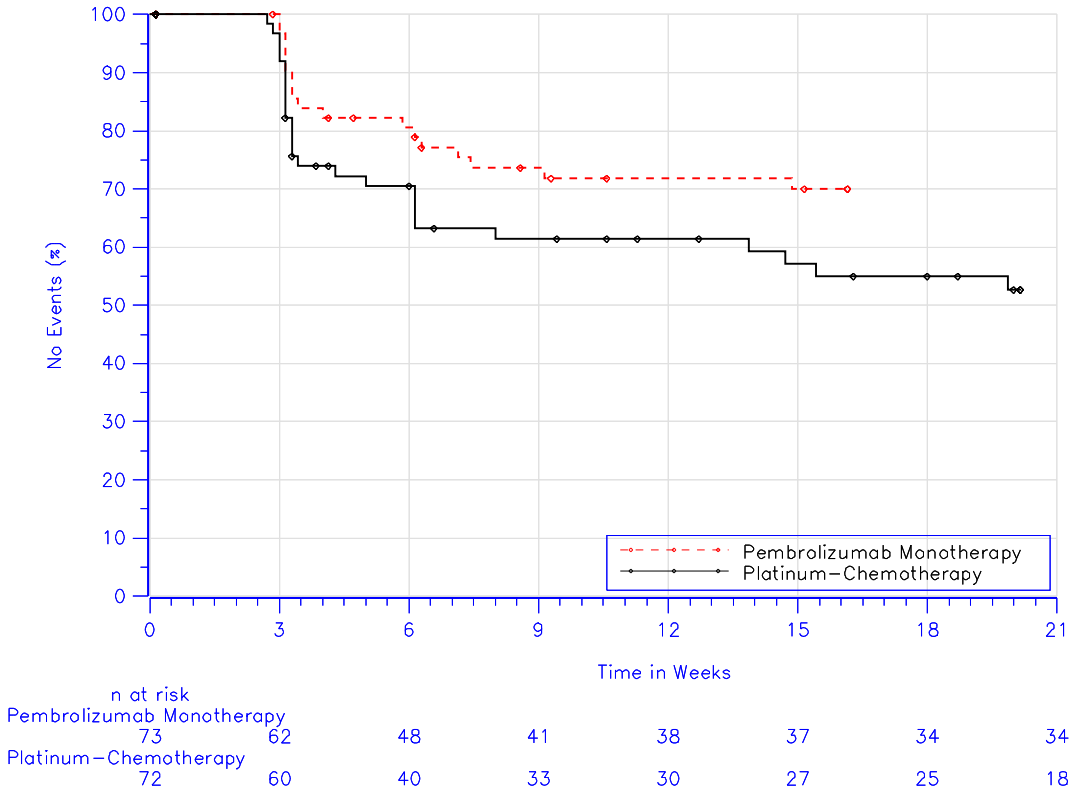
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-95: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 %



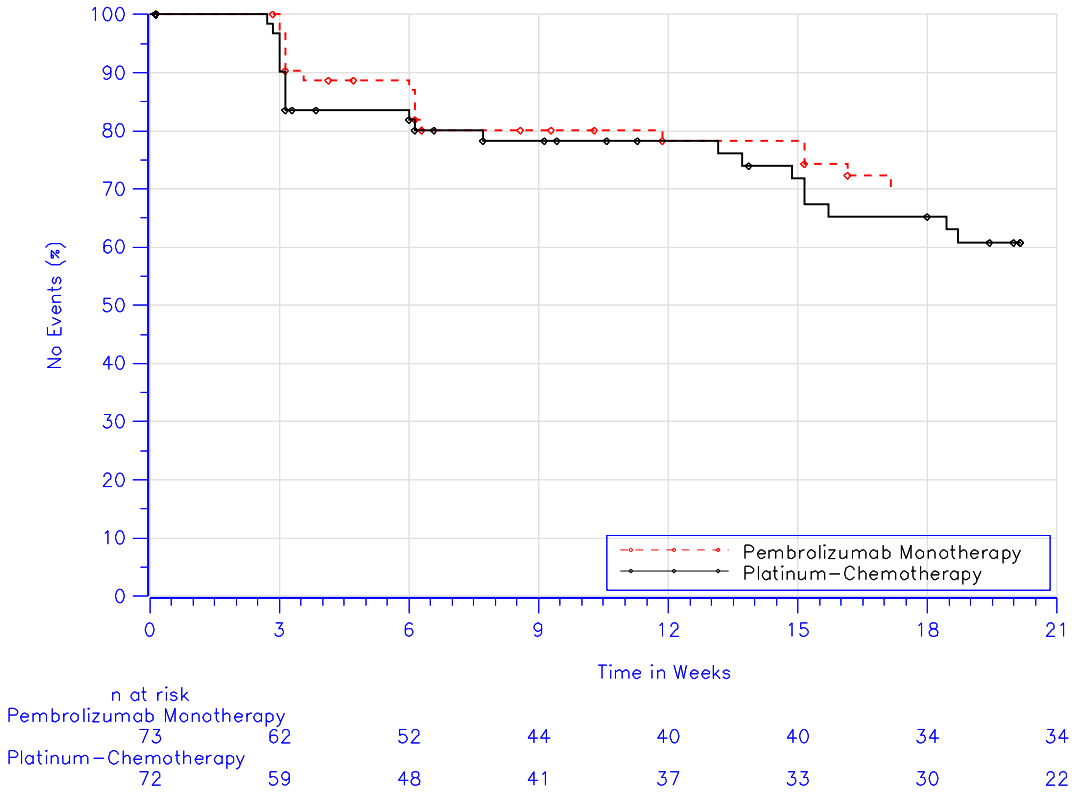
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-96: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 %



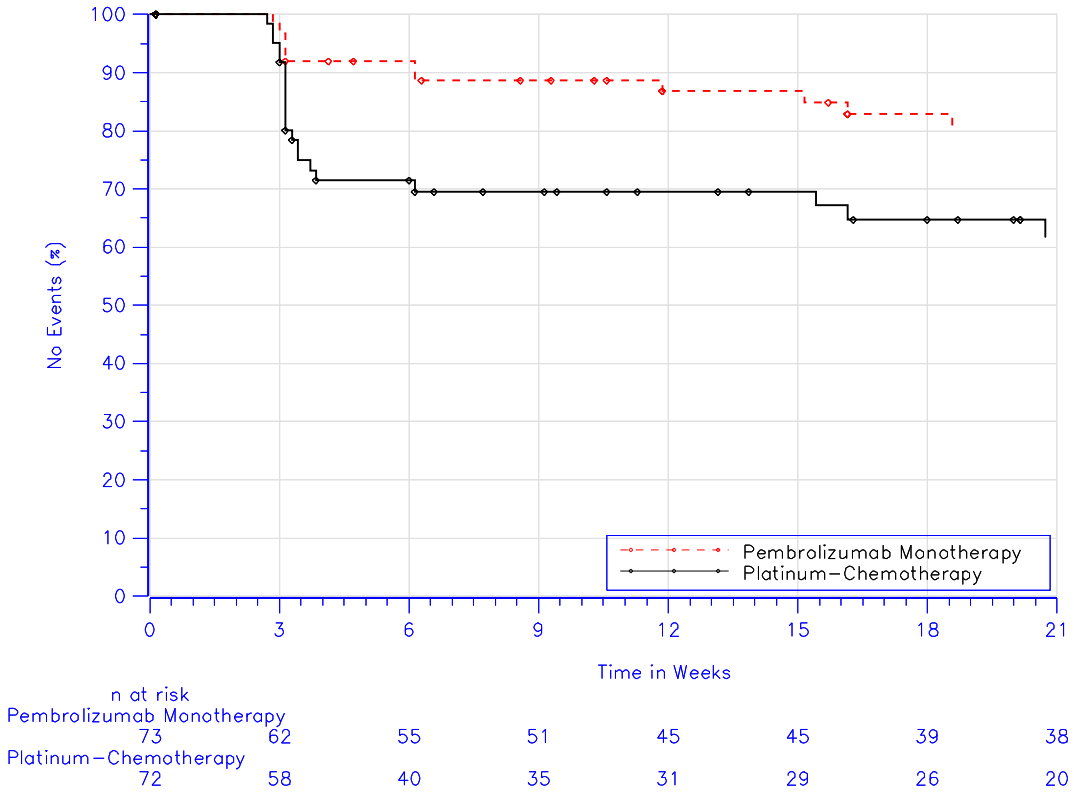
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-97: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 %



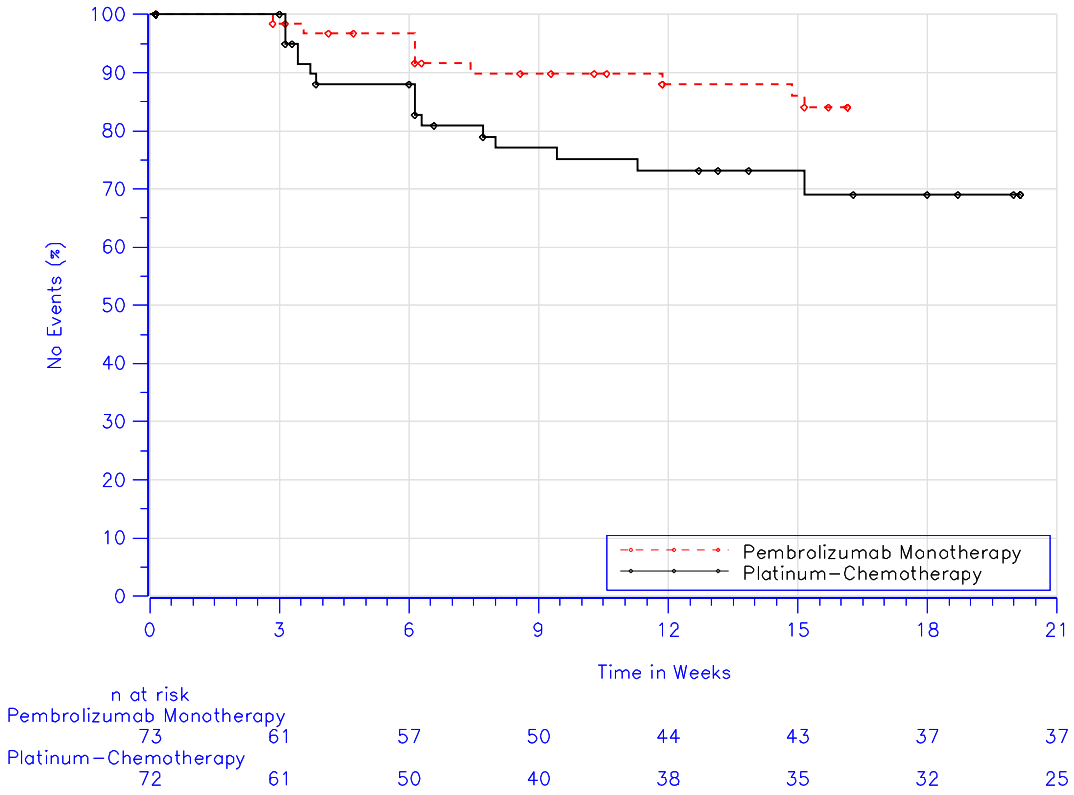
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-98: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 %



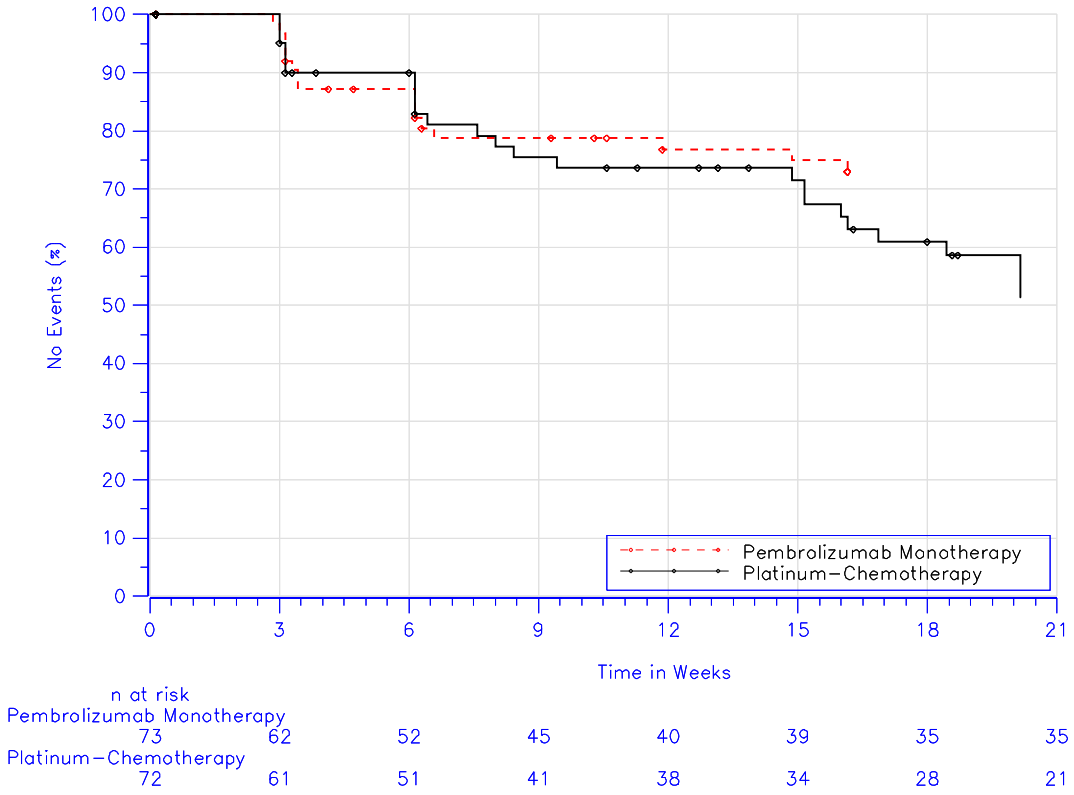
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-99: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Mundschmerzen des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 %



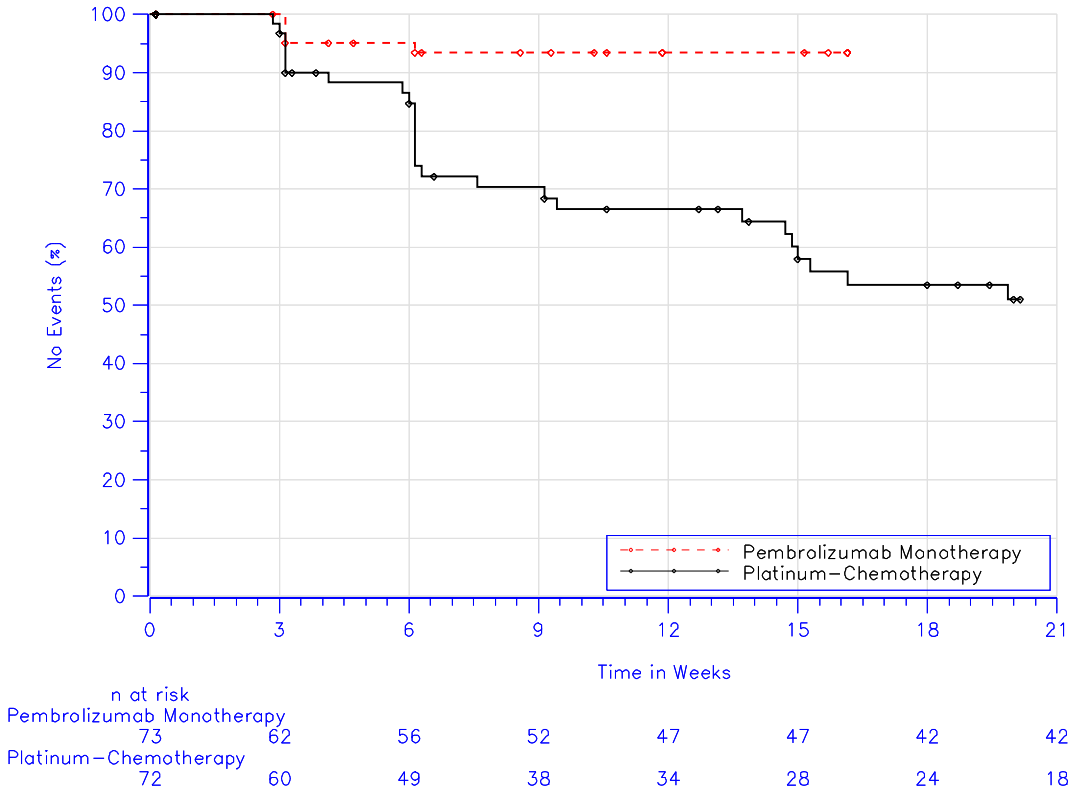
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-100: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 %



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-101: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 %



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-102: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 %

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte (HR: 0,59; 95 %-KI: [0,36; 0,96]; p = 0,033) als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte (HR: 0,61; 95 %-KI: [0,38; 0,97]; p = 0,038) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie (Tabelle 4-159).

Indirekter Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegen Pembrolizumab-Monotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie für die Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik auf Basis der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Tabelle 4-161 Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für den indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 189 vs. KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]
Erschöpfung												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	56 (68,3)	1,6 [0,9;2,3]				38	24 (63,2)	1,5 [0,7;2,5]	0,76 [0,46;1,24]	1,26	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	34 (46,6)	6,7 [1,4;-]	72	45 (62,5)	3,4 [1,4;3,7]	0,60 [0,38;0,95]	[0,64;2,46]	0,500
Übelkeit und Erbrechen												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	50 (61,0)	2,1 [1,5;3,3]				38	21 (55,3)	1,4 [0,8;4,8]	0,81 [0,48;1,36]	2,05	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	20 (27,4)	15,9 [15,9;-]	72	33 (45,8)	4,9 [1,4;8,5]	0,39 [0,22;0,70]	[0,94;4,46]	0,070
Schmerzen												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	46 (56,1)	4,8 [2,2;7,9]				38	17 (44,7)	4,4 [2,1;8,3]	1,04 [0,59;1,82]	1,47	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	34 (46,6)	7,6 [2,1;11,8]	72	37 (51,4)	5,5 [1,7;8,3]	0,71 [0,44;1,14]	[0,70;3,07]	0,305
Dyspnoe												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	35 (42,7)	9,3 [5,7;-]				38	12 (31,6)	11,6 [4,2;-]	0,95 [0,49;1,85]	2,29	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	17 (23,3)	Nicht erreicht [9,9;-]	72	32 (44,4)	5,7 [3,7;10,7]	0,42 [0,23;0,75]	[0,94;5,58]	0,068
Schlaflosigkeit												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	35 (42,7)	11,1 [3,5;-]				38	19 (50,0)	1,9 [1,0;7,4]	0,57 [0,32;1,01]	1,29	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	15 (20,5)	Nicht erreicht	72	28 (38,9)	6,4 [3,4;-]	0,44 [0,23;0,83]	[0,55;3,03]	0,553

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert[f]
						[-;-]						
Appetitverlust												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	42 (51,2)	5,7 [2,6;13,9]				38	17 (44,7)	4,9 [2,1;9,3]	0,90 [0,50;1,59]	1,41	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	24 (32,9)	Nicht erreicht [6,7;-]	72	32 (44,4)	5,1 [3,5;10,7]	0,64 [0,37;1,09]	[0,64;3,11]	0,396
Verstopfung												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	43 (52,4)	3,5 [2,1;9,3]				38	16 (42,1)	6,9 [1,9;11,6]	1,07 [0,60;1,92]	2,20	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	20 (27,4)	Nicht erreicht [11,8;-]	72	32 (44,4)	5,8 [1,4;-]	0,49 [0,28;0,86]	[0,98;4,96]	0,056
Diarrhö												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	22 (26,8)	Nicht erreicht [9,9;-]				38	7 (18,4)	Nicht erreicht [9,3;-]	1,00 [0,42;2,38]	1,78	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	15 (20,5)	Nicht erreicht [12,5;-]	72	21 (29,2)	Nicht erreicht [4,2;-]	0,56 [0,28;1,12]	[0,59;5,37]	0,309

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024

b: Number of patients: Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 189 und Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate, für die Studie KEYNOTE 189, sowie Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) für Studie KEYNOTE 024

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024))

f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler

g: Datenschnitt: 08. November 2017

h: Datenschnitt: 09. Mai 2016

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Tabelle 4-162 Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung in den Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 für den indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 189 vs. KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]
Dyspnoe												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	47 (57,3)	3,0 [2,1;5,7]				38	18 (47,4)	4,2 [1,6;9,3]	0,94 [0,54;1,64]	1,25	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	29 (39,7)	9,7 [3,5;-]	72	34 (47,2)	4,5 [2,4;6,0]	0,75 [0,45;1,25]	[0,59;2,65]	0,558
Husten												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	26 (31,7)	Nicht erreicht [9,3;-]				38	13 (34,2)	5,1 [3,0;-]	0,62 [0,31;1,22]	1,14	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	21 (28,8)	Nicht erreicht [8,5;-]	72	28 (38,9)	8,2 [4,2;12,2]	0,54 [0,30;0,98]	[0,46;2,82]	0,774
Hämoptoe												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	4 (4,9)	Nicht erreicht [-;-]				38	2 (5,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,80 [0,15;4,37]	2,26	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	5 (6,8)	Nicht erreicht [-;-]	72	11 (15,3)	Nicht erreicht [7,6;-]	0,35 [0,12;1,04]	[0,30;16,81]	0,428
Mundschmerzen												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	33 (40,2)	Nicht erreicht [3,3;-]				38	15 (39,5)	7,4 [2,1;18,7]	0,87 [0,46;1,64]	2,60	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	14 (19,2)	Nicht erreicht [-;-]	72	27 (37,5)	6,5 [4,8;-]	0,33 [0,17;0,65]	[1,04;6,50]	0,041
Dysphagie												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	25 (30,5)	Nicht erreicht [9,5;-]				38	7 (18,4)	Nicht erreicht [-;-]	1,20 [0,51;2,79]	2,97	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	11 (15,1)	Nicht erreicht	72	22 (30,6)	9,6 [5,8;12,2]	0,40 [0,19;0,85]	[0,96;9,14]	0,058

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert[f]
						[-;-]						
Periphere Neuropathie												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	37 (45,1)	8,4 [2,8;-]				38	12 (31,6)	11,3 [4,8;-]	1,18 [0,60;2,35]	2,11	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	21 (28,8)	Nicht erreicht [7,6;-]	72	31 (43,1)	4,9 [3,7;8,3]	0,56 [0,32;0,99]	[0,87;5,15]	0,099
Alopezie												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	36 (43,9)	7,0 [3,3;-]				38	15 (39,5)	4,4 [1,7;-]	0,75 [0,41;1,38]	5,59	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	7 (9,6)	Nicht erreicht [-;-]	72	33 (45,8)	5,1 [3,4;6,4]	0,13 [0,06;0,31]	[2,00;15,63]	0,001
Schmerzen (Brust)												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	18 (22,0)	Nicht erreicht [14,9;-]				38	10 (26,3)	9,5 [7,4;-]	0,52 [0,23;1,16]	0,86	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	14 (19,2)	Nicht erreicht [11,7;-]	72	19 (26,4)	Nicht erreicht [6,2;-]	0,60 [0,30;1,21]	[0,30;2,50]	0,786
Schmerzen (Arm/Schulter)												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	24 (29,3)	17,3 [12,2;17,3]				38	14 (36,8)	9,0 [2,1;-]	0,45 [0,23;0,90]	0,49	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	21 (28,8)	Nicht erreicht [5,8;-]	72	19 (26,4)	8,3 [7,8;-]	0,92 [0,49;1,72]	[0,19;1,25]	0,136
Schmerzen (andere)												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	42 (51,2)	7,4 [2,5;9,2]				38	18 (47,4)	5,1 [1,7;-]	0,87 [0,50;1,52]	1,08	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	33 (45,2)	7,6 [3,5;10,7]	72	33 (45,8)	6,1 [3,4;9,9]	0,81 [0,50;1,32]	[0,51;2,26]	0,846

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024
b: Number of patients: Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 189 und Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert[f]

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate, für die Studie KEYNOTE 189, sowie Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) für Studie KEYNOTE 024

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024))

f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler

g: Datenschnitt: 08. November 2017

h: Datenschnitt: 09. Mai 2016

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Tabelle 4-163 Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung in den Symptomskalen des EQ-5D-VAS für den indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 189 vs. KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**			**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**			
EQ-5D VAS (10 Punkte)												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	41 (50,0)	5,8 [2,6;-]				38	16 (42,1)	2,1 [1,5;-]	0,82 [0,45;1,50]	1,40	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	28 (38,4)	Nicht erreicht [2,1;-]	72	43 (59,7)	3,5 [1,4;4,8]	0,59 [0,36;0,96]	[0,65;3,02]	0,394
EQ-5D VAS (7 Punkte)												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	44 (53,7)	2,8 [1,7;9,7]				38	18 (47,4)	2,1 [1,4;-]	0,87 [0,50;1,52]	1,43	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	32 (43,8)	3,6 [1,4;-]	72	45 (62,5)	2,2 [0,9;4,0]	0,61 [0,38;0,97]	[0,69;2,97]	0,337

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024

b: Number of patients: Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 189 und Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate, für die Studie KEYNOTE 189, sowie Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) für Studie KEYNOTE 024

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024))

f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler

g: Datenschnitt: 08. November 2017

h: Datenschnitt: 09. Mai 2016

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ; ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala

Deskriptive Übersicht der Krankheitssymptomatik im Zeitverlauf

EORTC QLQ-C30 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-164: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Baseline		
N[d]	77	33
Mittelwert (SD)	30,6 (21,9)	40,1 (27,1)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;88,9	0;100
Woche 3		
N[d]	70	34
Mittelwert (SD)	34,8 (23,1)	44,4 (21,2)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	73	30
Mittelwert (SD)	35 (22)	35,6 (21,5)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;88,9	0;66,7
Woche 9		
N[d]	65	27
Mittelwert (SD)	36,8 (21,9)	39,1 (24,1)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;88,9	0;100
Woche 12		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	35,7 (22,4)	36,3 (24,7)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
N[d]	51	18
Mittelwert (SD)	37,3 (24,2)	40,7 (28,5)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 30		
N[d]	53	14
Mittelwert (SD)	30,8 (21,3)	47,6 (18,7)
Median	33,3	44,4
Min, Max	0;100	22,2;77,8
Woche 39		
N[d]	40	6
Mittelwert (SD)	31,4 (24,5)	33,3 (23,3)
Median	33,3	27,8
Min, Max	0;100	11,1;66,7

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Woche 48		
N[d]	25	4
Mittelwert (SD)	29,3 (22,4)	44,4 (15,7)
Median	33,3	38,9
Min, Max	0;100	33,3;66,7

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

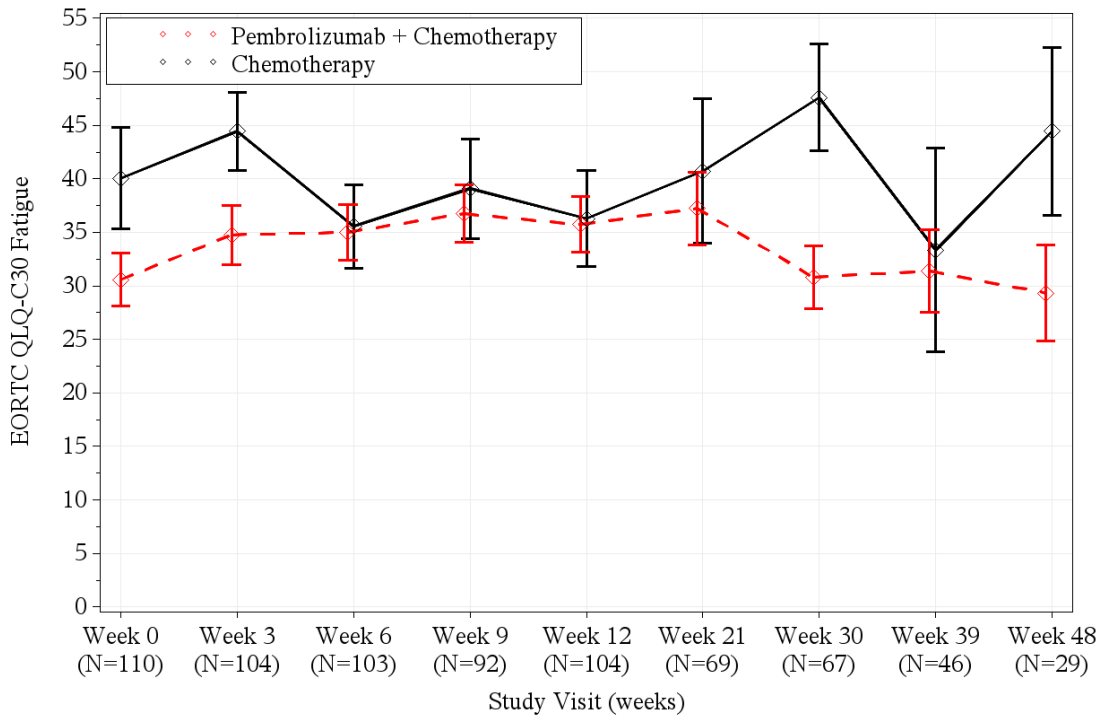


Abbildung 4-103: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 %

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-164 und Abbildung 4-103). Der steigende Standardfehler und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-165: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	**Studie: KEYNOTE 189[a]**	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 38
Baseline		
N[d]	77	33
Mittelwert (SD)	6,9 (15,6)	12,6 (20,8)
Median	0	0
Min, Max	0;83,3	0;83,3
Woche 3		
N[d]	70	34
Mittelwert (SD)	11,2 (17)	16,2 (20,3)
Median	0	16,7
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 6		
N[d]	73	30
Mittelwert (SD)	14,6 (21,9)	12,2 (13,1)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;33,3
Woche 9		
N[d]	65	27
Mittelwert (SD)	11,3 (18,4)	19,1 (20)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 12		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	12,4 (18,1)	14,4 (18,9)
Median	0	16,7
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 21		
N[d]	51	18
Mittelwert (SD)	6,5 (16)	21,3 (23,4)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 30		
N[d]	53	14
Mittelwert (SD)	9,4 (18,3)	14,3 (17,1)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;50
Woche 39		
N[d]	40	6
Mittelwert (SD)	6,3 (11,1)	11,1 (13,6)
Median	0	8,3
Min, Max	0;33,3	0;33,3
Woche 48		
N[d]	25	4
Mittelwert (SD)	3,3 (8,3)	25 (21,5)
Median	0	25
Min, Max	0;33,3	0;50

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

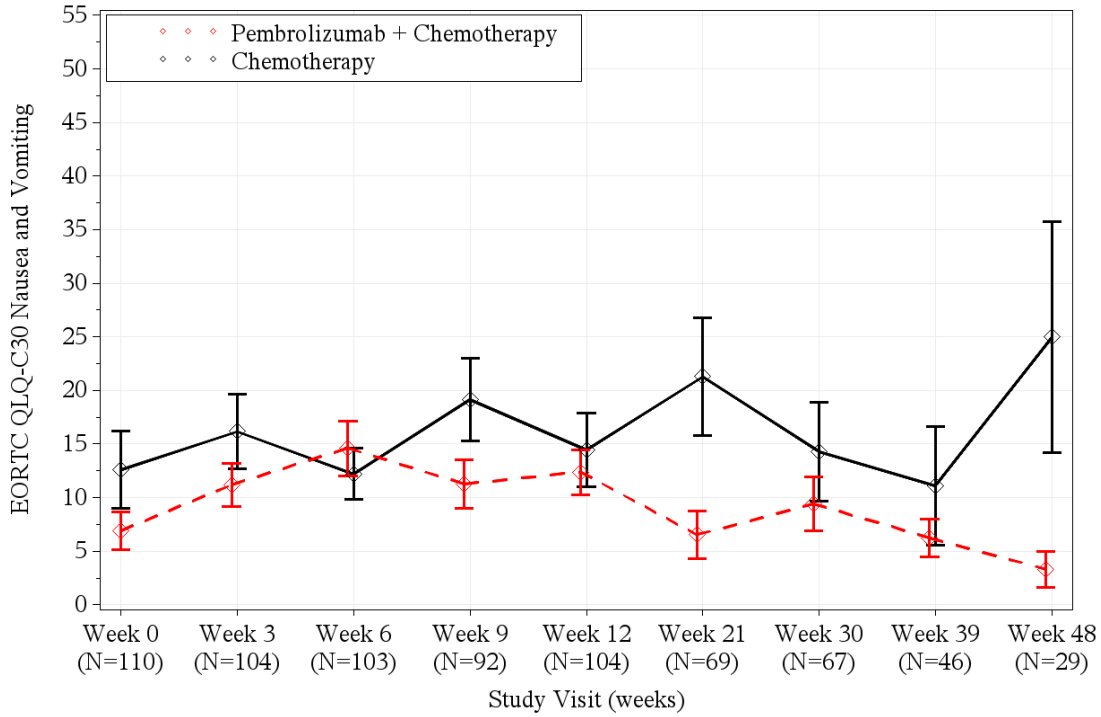


Abbildung 4-104: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-165 und Abbildung 4-104). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-166: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Baseline		
N[d]	77	33
Mittelwert (SD)	20,6 (25,1)	37,9 (30,1)
Median	16,7	33,3
Min, Max	0;83,3	0;100
Woche 3		
N[d]	70	34
Mittelwert (SD)	20,2 (22,3)	32,4 (29,3)
Median	16,7	33,3
Min, Max	0;83,3	0;100
Woche 6		
N[d]	73	30
Mittelwert (SD)	16,7 (19,4)	23,3 (21,3)
Median	16,7	16,7
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 9		
N[d]	65	27
Mittelwert (SD)	19,2 (25,7)	30,9 (31,6)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	15,8 (21,2)	22,2 (21,6)
Median	8,3	16,7
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 21		
N[d]	51	18
Mittelwert (SD)	12,7 (19,9)	23,1 (23,7)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 30		
N[d]	53	14
Mittelwert (SD)	13,2 (15,5)	27,4 (27,4)
Median	0	25
Min, Max	0;50	0;83,3
Woche 39		
N[d]	40	6
Mittelwert (SD)	16,3 (23,7)	22,2 (22,8)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;50
Woche 48		
N[d]	25	4
Mittelwert (SD)	17,3 (23,3)	16,7 (19,2)
Median	16,7	16,7
Min, Max	0;100	0;33,3

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

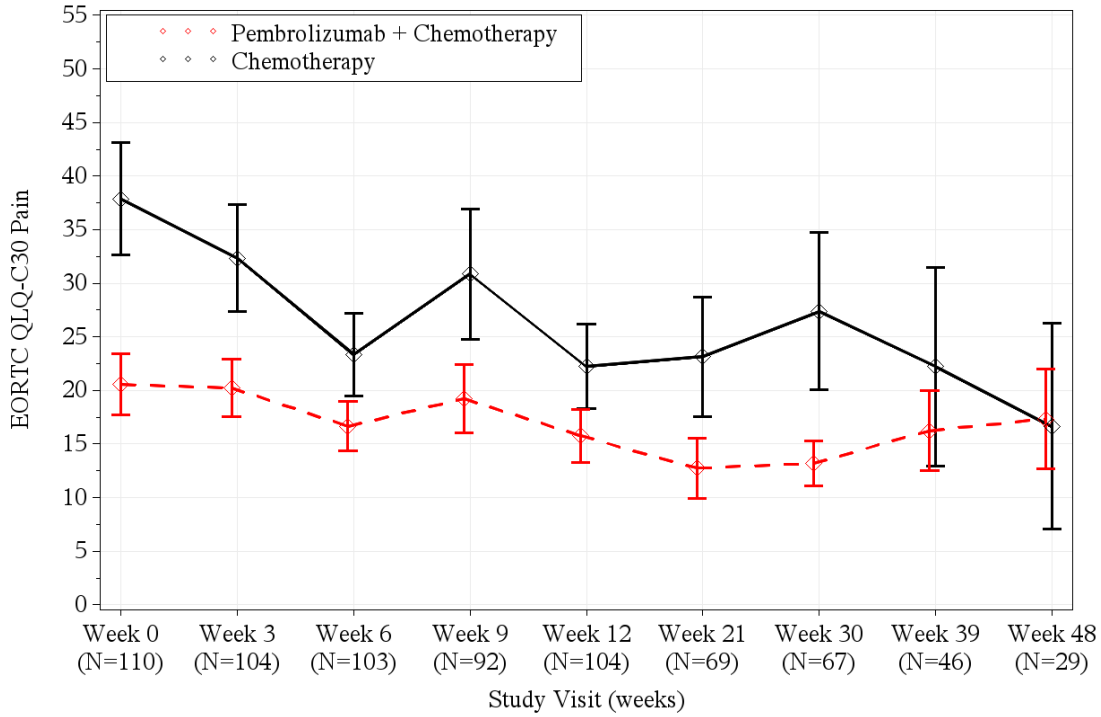


Abbildung 4-105: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-166 und Abbildung 4-105). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

Tabelle 4-167: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] Nc = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] Nc = 38
Baseline		
Nd	77	33
Mittelwert (SD)	33,8 (31,8)	34,3 (27)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
Nd	70	34
Mittelwert (SD)	28,1 (34,8)	26,5 (28,2)
Median	16,7	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
Nd	73	30
Mittelwert (SD)	24,7 (27,8)	30 (30,8)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
Nd	65	27
Mittelwert (SD)	21,5 (29,1)	29,6 (29,7)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
Nd	74	30
Mittelwert (SD)	26,6 (29,2)	24,4 (28,9)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
Nd	51	18
Mittelwert (SD)	29,4 (33,8)	29,6 (30)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 30		
Nd	53	14
Mittelwert (SD)	23,9 (28,8)	35,7 (24,3)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 39		
Nd	40	6
Mittelwert (SD)	30,8 (34,1)	27,8 (25,1)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 48		
Nd	25	4
Mittelwert (SD)	18,7 (25,6)	41,7 (41,9)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

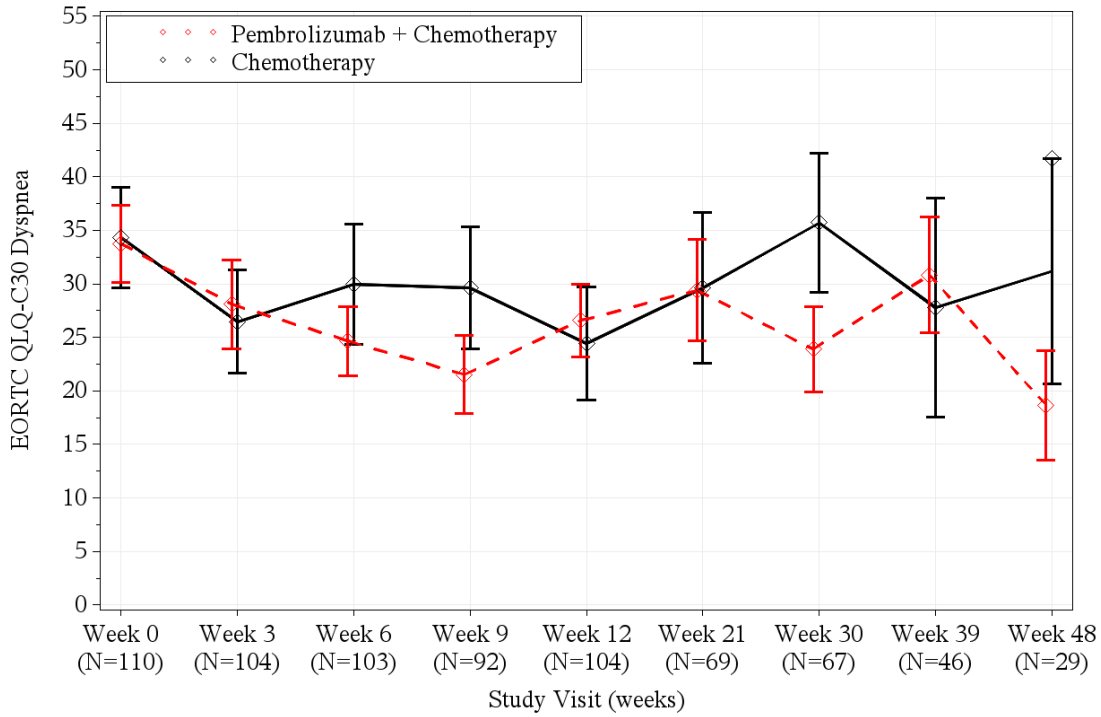


Abbildung 4-106: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-167 und Abbildung 4-106). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4-168: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N^c = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N^c = 38
Baseline		
N^d	77	33
Mittelwert (SD)	32,5 (32,4)	32,3 (28,2)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N^d	70	34
Mittelwert (SD)	28,1 (31,9)	32,4 (29)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N^d	73	30
Mittelwert (SD)	26 (27,4)	22,2 (30,7)
Median	33,3	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
N^d	65	27
Mittelwert (SD)	25,6 (30,5)	30,9 (29,1)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N^d	74	30
Mittelwert (SD)	24,3 (26,6)	26,7 (30,8)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
N^d	51	18
Mittelwert (SD)	24,2 (26,7)	16,7 (20,6)
Median	33,3	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 30		
N^d	53	14
Mittelwert (SD)	22 (25,3)	28,6 (31,6)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 39		
N^d	40	6
Mittelwert (SD)	17,5 (25)	16,7 (27,9)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 48		
N^d	25	4
Mittelwert (SD)	20 (27,2)	25 (31,9)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;66,7

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

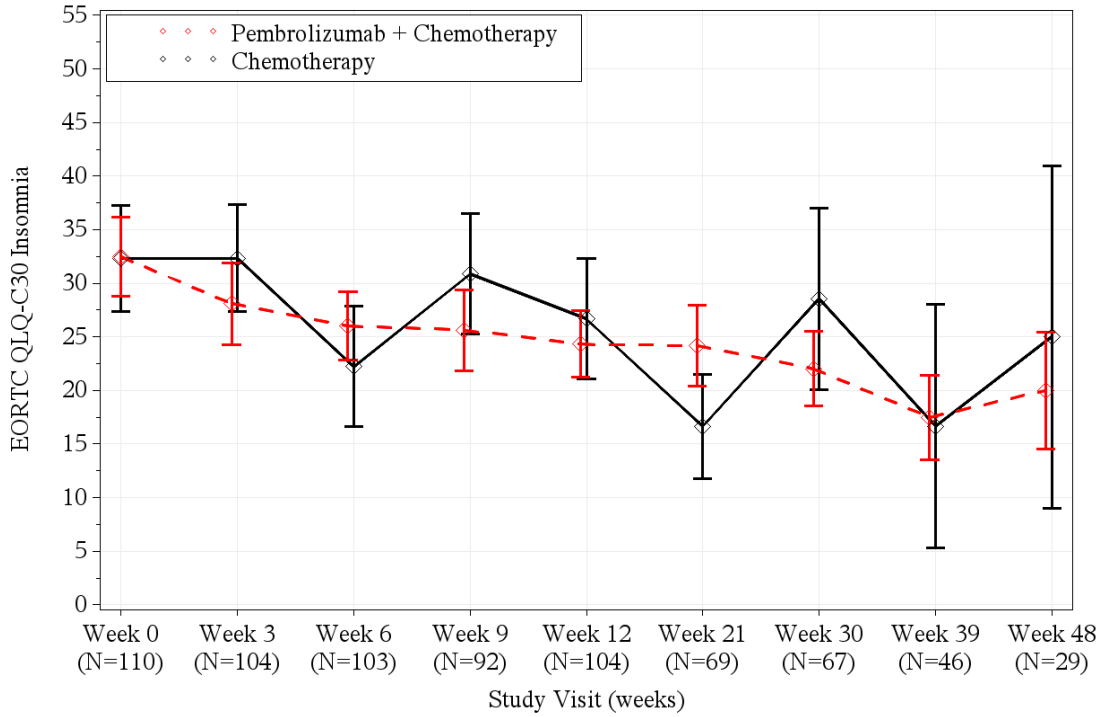


Abbildung 4-107: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie leicht unterscheiden (Tabelle 4-168 und Abbildung 4-107). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4-169: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N^c = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N^c = 38
Baseline		
N^d	77	33
Mittelwert (SD)	19 (29,3)	37,4 (34,1)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N^d	70	34
Mittelwert (SD)	24,8 (33,4)	34,3 (36,2)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N^d	73	30
Mittelwert (SD)	17,4 (27,3)	26,7 (28,2)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
N^d	65	27
Mittelwert (SD)	17,4 (27,7)	29,6 (29,7)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N^d	74	30
Mittelwert (SD)	16,7 (24,8)	30 (33,2)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
N^d	51	18
Mittelwert (SD)	16,3 (24,4)	35,2 (35,2)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 30		
N^d	53	14
Mittelwert (SD)	18,2 (23,2)	26,2 (29,8)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 39		
N^d	40	6
Mittelwert (SD)	17,5 (27,2)	27,8 (39)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 48		
N^d	25	4
Mittelwert (SD)	10,7 (23)	16,7 (19,2)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;33,3

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

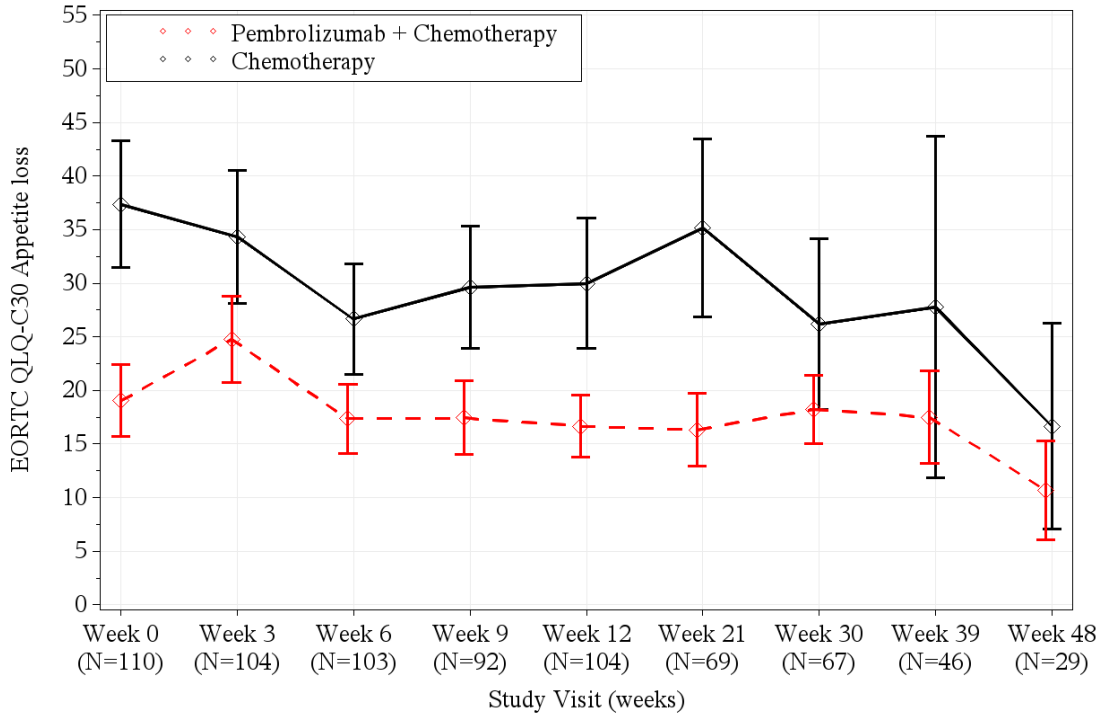


Abbildung 4-108: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-169 und Abbildung 4-108). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4-170: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Baseline		
N[d]	77	33
Mittelwert (SD)	13,9 (24,4)	22,2 (30,8)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 3		
N[d]	70	34
Mittelwert (SD)	20 (26,9)	24,5 (26,3)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	73	30
Mittelwert (SD)	21 (30,2)	18,9 (22,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 9		
N[d]	65	27
Mittelwert (SD)	15,9 (27,1)	16 (23,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 12		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	14,9 (22,2)	13,3 (20,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 21		
N[d]	51	18
Mittelwert (SD)	13,1 (25,9)	9,3 (15,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;33,3
Woche 30		
N[d]	53	14
Mittelwert (SD)	9,4 (20)	16,7 (21,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 39		
N[d]	40	6
Mittelwert (SD)	12,5 (25,8)	16,7 (27,9)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 48		
N[d]	25	4
Mittelwert (SD)	12 (21,3)	16,7 (19,2)
Median	0	16,7
Min, Max	0;66,7	0;33,3

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

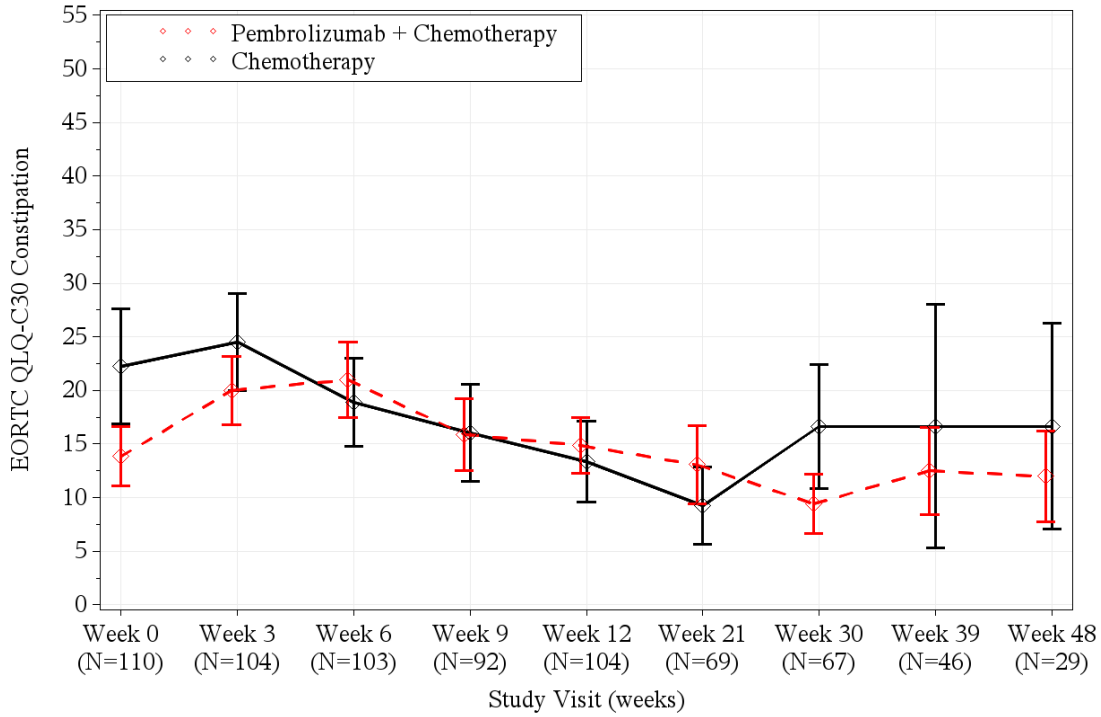


Abbildung 4-109: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 %, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-170 und Abbildung 4-109). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö/Diarrhö

Tabelle 4-171: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N^c = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N^c = 38
Baseline		
N^d	77	33
Mittelwert (SD)	9,1 (20,7)	10,1 (21,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 3		
N^d	70	34
Mittelwert (SD)	6,7 (17,6)	8,8 (18,9)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 6		
N^d	73	30
Mittelwert (SD)	5,5 (14,7)	7,8 (16,8)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 9		
N^d	65	27
Mittelwert (SD)	6,7 (18,8)	8,6 (17,5)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 12		
N^d	74	30
Mittelwert (SD)	7,7 (19,5)	6,7 (18,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 21		
N^d	51	18
Mittelwert (SD)	8,5 (20,9)	14,8 (26,1)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 30		
N^d	53	14
Mittelwert (SD)	10,7 (22,4)	7,1 (14,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;33,3
Woche 39		
N^d	40	6
Mittelwert (SD)	7,5 (16)	16,7 (18,3)
Median	0	16,7
Min, Max	0;66,7	0;33,3
Woche 48		
N^d	25	4
Mittelwert (SD)	6,7 (16,7)	25 (31,9)
Median	0	16,7
Min, Max	0;66,7	0;66,7

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

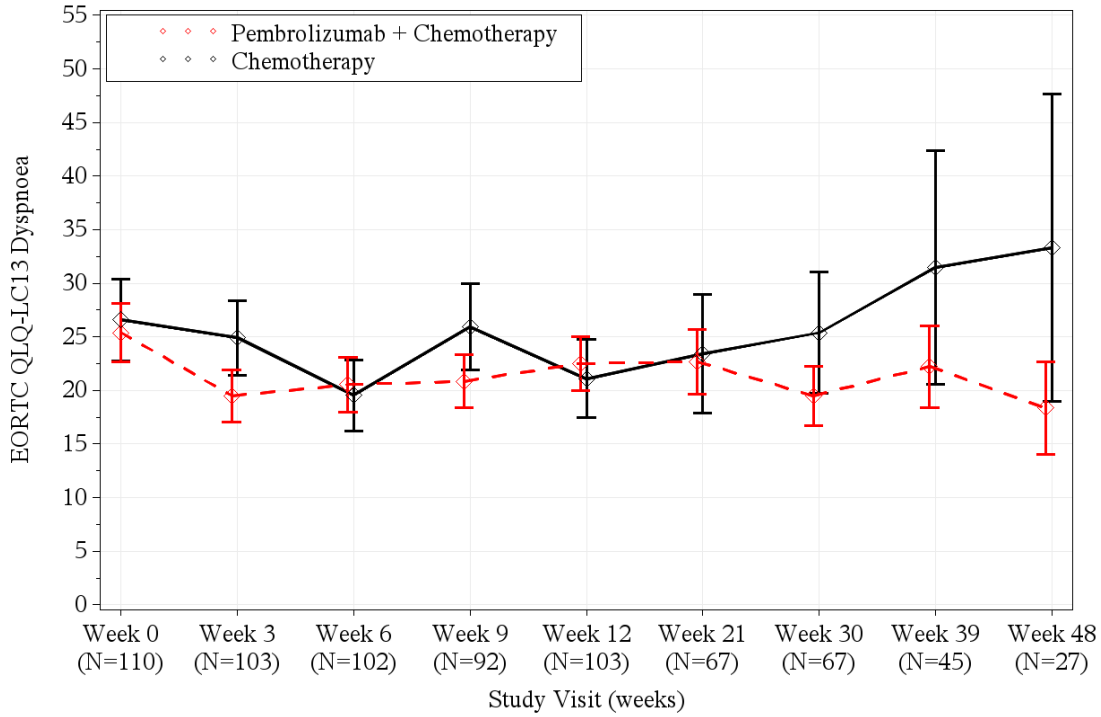


Abbildung 4-110: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie leicht unterscheiden (Tabelle 4-171 und Abbildung 4-110). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189)

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Dyspnoe

Tabelle 4-172: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Baseline		
N[d]	77	33
Mittelwert (SD)	25,4 (23,9)	26,6 (21,9)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;88,9	0;77,8
Woche 3		
N[d]	70	33
Mittelwert (SD)	19,5 (20,3)	24,9 (20)
Median	11,1	22,2
Min, Max	0;66,7	0;77,8
Woche 6		
N[d]	73	29
Mittelwert (SD)	20,5 (21,6)	19,5 (17,7)
Median	11,1	22,2
Min, Max	0;88,9	0;66,7
Woche 9		
N[d]	65	27
Mittelwert (SD)	20,9 (20)	25,9 (20,9)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;88,9	0;88,9
Woche 12		
N[d]	73	30
Mittelwert (SD)	22,5 (21,6)	21,1 (20,1)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;88,9	0;77,8
Woche 21		
N[d]	49	18
Mittelwert (SD)	22,7 (21,1)	23,5 (23,5)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;77,8	0;66,7
Woche 30		
N[d]	53	14
Mittelwert (SD)	19,5 (20,3)	25,4 (21,1)
Median	11,1	22,2
Min, Max	0;77,8	0;77,8
Woche 39		
N[d]	39	6
Mittelwert (SD)	22,2 (23,9)	31,5 (26,7)
Median	11,1	22,2
Min, Max	0;88,9	0;77,8

EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Woche 48		
N[d]	23	4
Mittelwert (SD)	18,4 (20,5)	33,3 (28,7)
Median	11,1	33,3
Min, Max	0;66,7	0;66,7

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

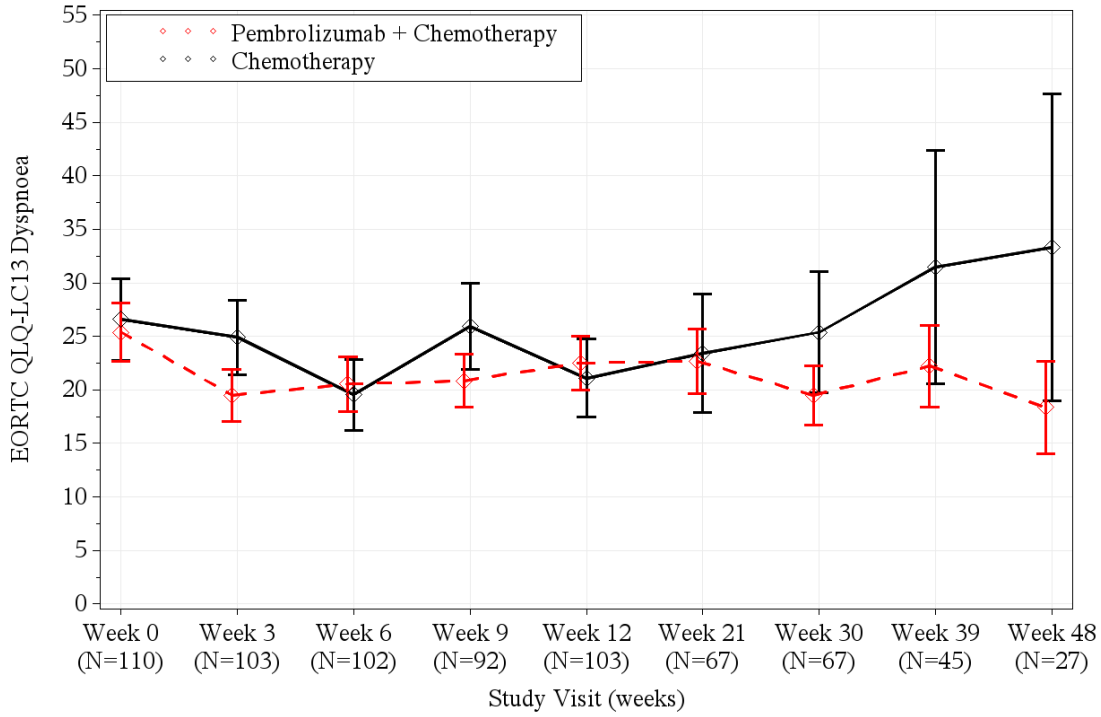


Abbildung 4-111: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-172 und Abbildung 4-111). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Husten

Tabelle 4-173: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Husten	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Baseline		
N[d]	77	33
Mittelwert (SD)	39,8 (23)	44,4 (28,5)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	70	33
Mittelwert (SD)	32,4 (24,7)	33,3 (32,3)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	73	29
Mittelwert (SD)	27,9 (19,3)	32,2 (27,4)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 9		
N[d]	65	27
Mittelwert (SD)	28,2 (25,2)	37 (26,7)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 12		
N[d]	73	30
Mittelwert (SD)	24,7 (23,6)	30 (22,1)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 21		
N[d]	49	18
Mittelwert (SD)	32,7 (27,6)	42,6 (33,9)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 30		
N[d]	53	14
Mittelwert (SD)	23,9 (23)	33,3 (29,2)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 39		
N[d]	39	6
Mittelwert (SD)	29,1 (25,6)	33,3 (36,5)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 48		
N[d]	23	4
Mittelwert (SD)	13 (16,6)	41,7 (41,9)
Median	0	33,3
Min, Max	0;33,3	0;100

EORTC QLQ-LC13 Husten	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

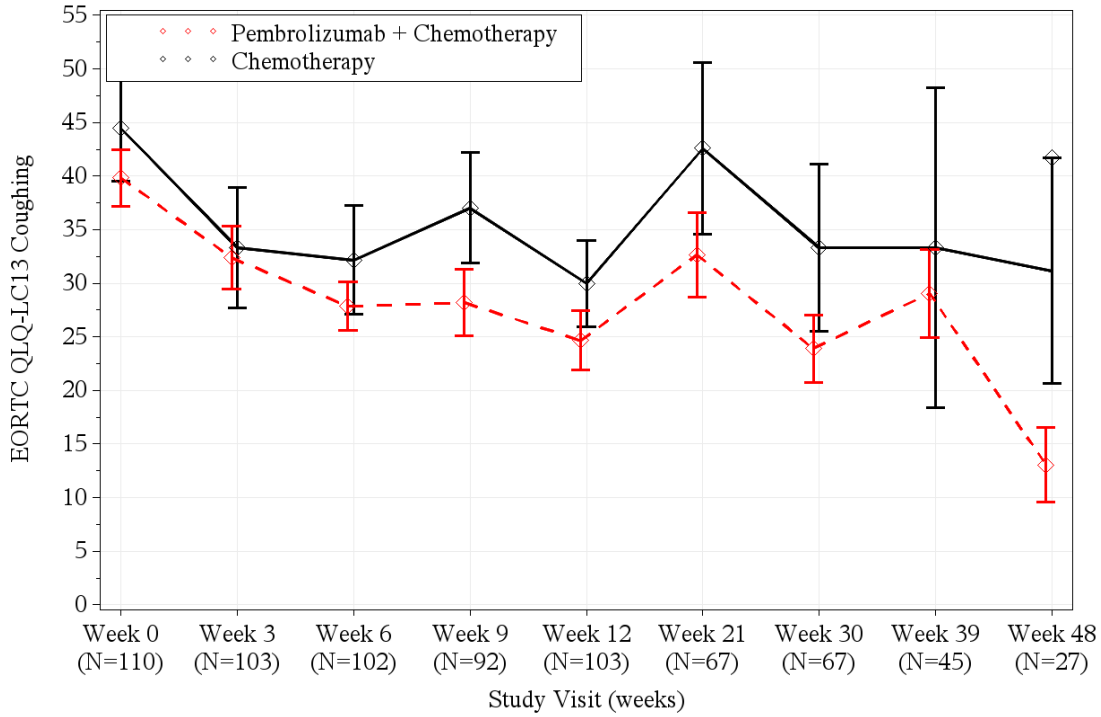


Abbildung 4-112: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-173 und Abbildung 4-112). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Hämoptoe

Tabelle 4-174: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Hämoptoe	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Baseline		
N[d]	77	33
Mittelwert (SD)	2,6 (9)	8,1 (20,5)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;100
Woche 3		
N[d]	70	33
Mittelwert (SD)	1 (5,6)	2 (8,1)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3
Woche 6		
N[d]	73	29
Mittelwert (SD)	2,3 (11,6)	3,4 (10,3)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3
Woche 9		
N[d]	65	27
Mittelwert (SD)	0 (0)	2,5 (8,9)
Median	0	0
Min, Max	0;0	0;33,3
Woche 12		
N[d]	73	30
Mittelwert (SD)	0 (0)	4,4 (11,5)
Median	0	0
Min, Max	0;0	0;33,3
Woche 21		
N[d]	49	18
Mittelwert (SD)	0 (0)	0 (0)
Median	0	0
Min, Max	0;0	0;0
Woche 30		
N[d]	53	14
Mittelwert (SD)	0 (0)	4,8 (17,8)
Median	0	0
Min, Max	0;0	0;66,7
Woche 39		
N[d]	39	6
Mittelwert (SD)	0 (0)	16,7 (40,8)
Median	0	0
Min, Max	0;0	0;100
Woche 48		
N[d]	23	4
Mittelwert (SD)	0 (0)	16,7 (33,3)
Median	0	0
Min, Max	0;0	0;66,7

EORTC QLQ-LC13 Hämoptoe	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

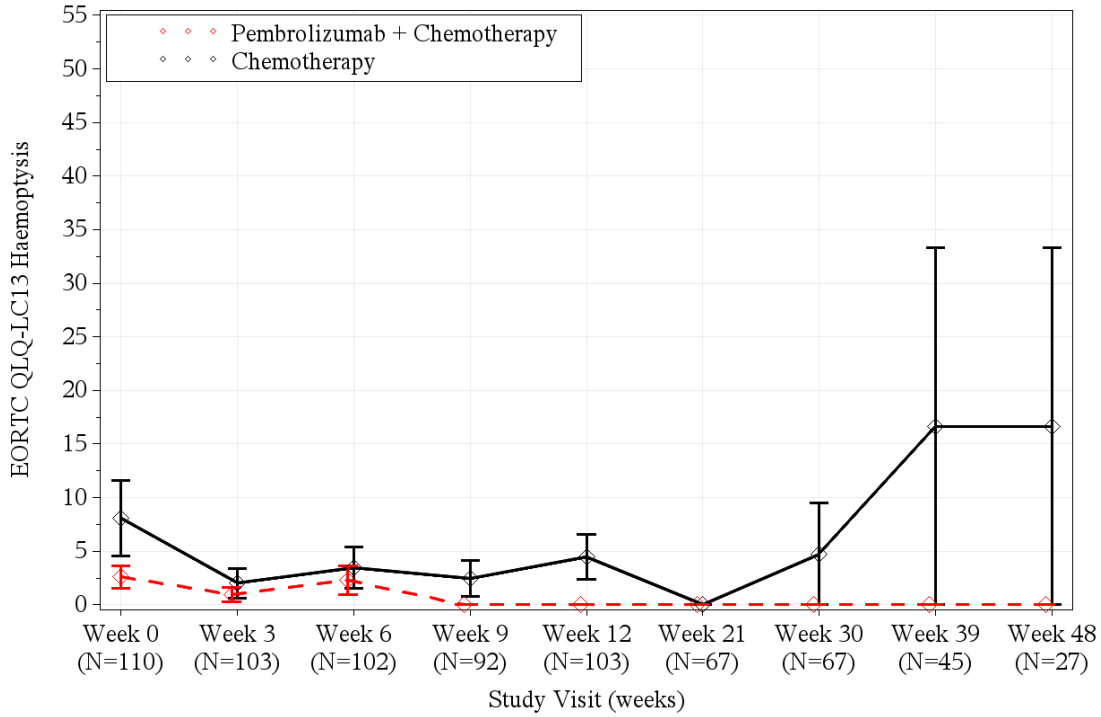


Abbildung 4-113: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Bluthusten des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-174 und Abbildung 4-113). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Mundschmerzen

Tabelle 4-175: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Baseline		
N[d]	77	33
Mittelwert (SD)	1,3 (6,5)	8,1 (18,7)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 3		
N[d]	70	33
Mittelwert (SD)	12,9 (26,2)	12,1 (24,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	73	29
Mittelwert (SD)	11,9 (26,3)	6,9 (13,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;33,3
Woche 9		
N[d]	65	27
Mittelwert (SD)	13,8 (28,2)	19,8 (26,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[d]	73	30
Mittelwert (SD)	8,7 (20,8)	10 (15,5)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;33,3
Woche 21		
N[d]	49	18
Mittelwert (SD)	12,9 (26,2)	9,3 (19,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 30		
N[d]	53	14
Mittelwert (SD)	1,9 (7,8)	14,3 (21,5)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 39		
N[d]	39	6
Mittelwert (SD)	6,8 (19)	22,2 (27,2)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 48		
N[d]	23	4
Mittelwert (SD)	5,8 (12,9)	25 (31,9)
Median	0	16,7
Min, Max	0;33,3	0;66,7

EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

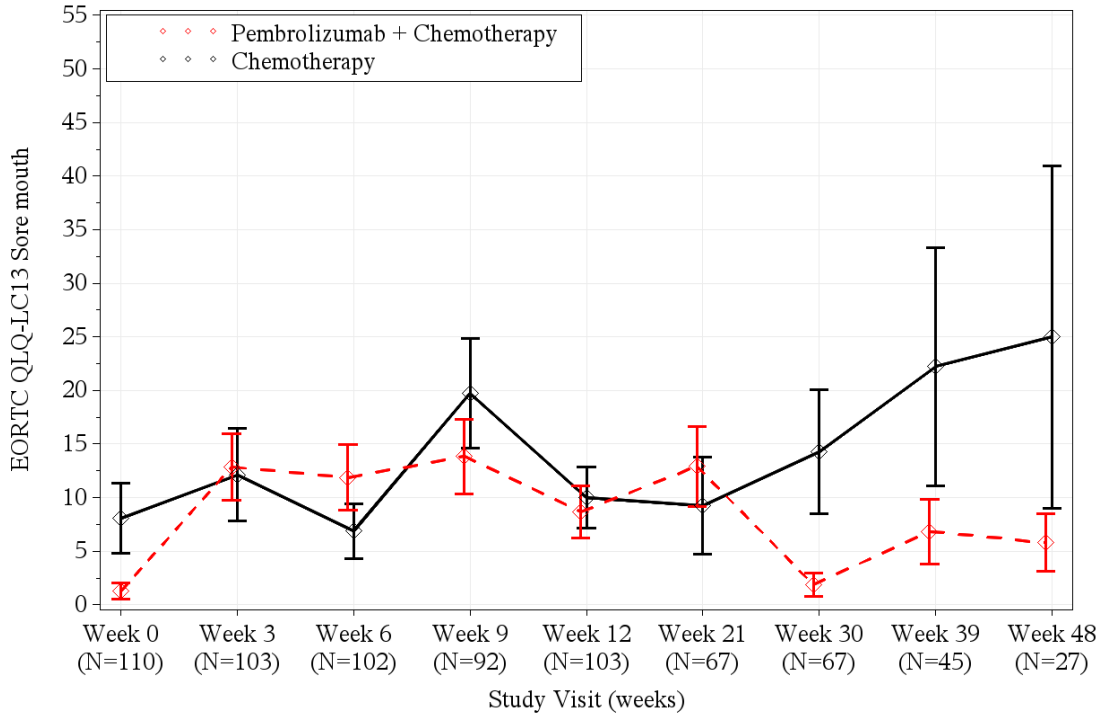


Abbildung 4-114: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Mundschmerzen des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-175 und Abbildung 4-114). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Dysphagie

Tabelle 4-176: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Dysphagie	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Baseline		
N[d]	77	33
Mittelwert (SD)	4,8 (11,7)	17,2 (29)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;100
Woche 3		
N[d]	70	33
Mittelwert (SD)	4,8 (16,3)	13,1 (23,5)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	73	29
Mittelwert (SD)	5 (13,2)	12,6 (20,7)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 9		
N[d]	65	27
Mittelwert (SD)	8,2 (18,7)	12,3 (22,9)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[d]	73	30
Mittelwert (SD)	7,8 (18)	13,3 (22,5)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
N[d]	49	18
Mittelwert (SD)	6,1 (18,8)	9,3 (19,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 30		
N[d]	53	14
Mittelwert (SD)	5,7 (14,2)	4,8 (12,1)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3
Woche 39		
N[d]	39	6
Mittelwert (SD)	3,4 (10,2)	11,1 (17,2)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3
Woche 48		
N[d]	23	4
Mittelwert (SD)	1,4 (7)	16,7 (33,3)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7

EORTC QLQ-LC13 Dysphagie	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

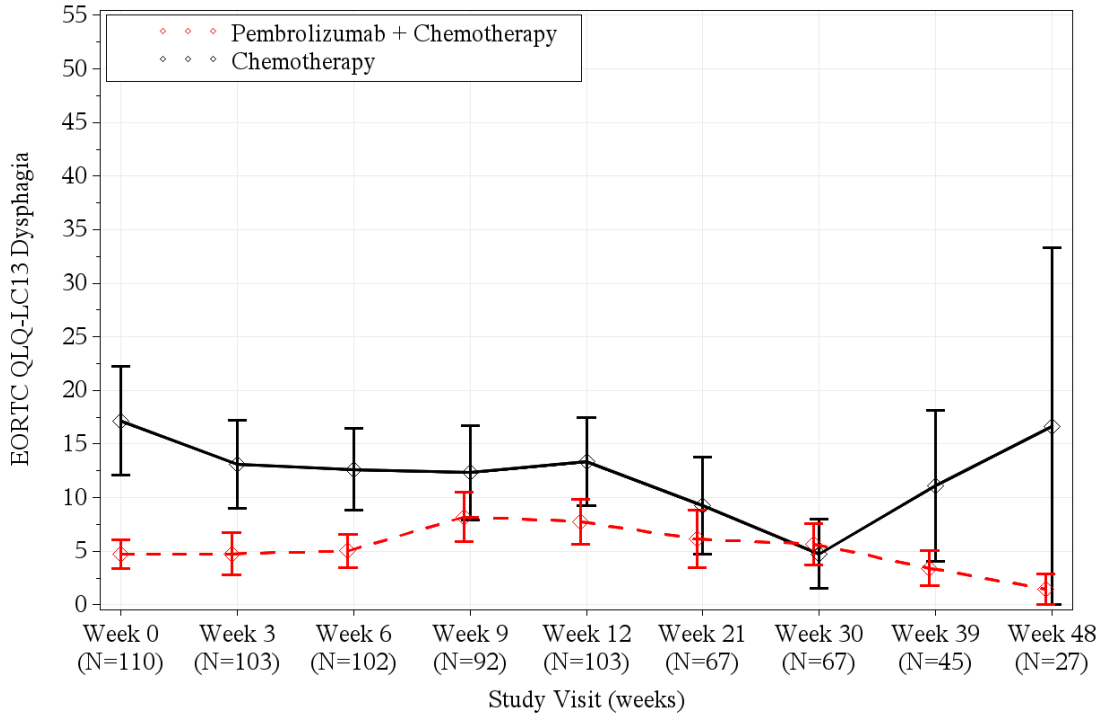


Abbildung 4-115: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-176 und Abbildung 4-115). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Periphere Neuropathie

Tabelle 4-177: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Periphere Neuropathie	**Studie: KEYNOTE 189[a]**	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 38
Baseline		
N[d]	77	33
Mittelwert (SD)	6,5 (14,3)	23,2 (34,8)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 3		
N[d]	70	33
Mittelwert (SD)	10 (20,7)	18,2 (22,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 6		
N[d]	73	29
Mittelwert (SD)	11 (20,1)	16,1 (19,1)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 9		
N[d]	65	27
Mittelwert (SD)	14,4 (25)	18,5 (26,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[d]	73	30
Mittelwert (SD)	12,3 (21,9)	14,4 (20,9)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 21		
N[d]	49	18
Mittelwert (SD)	16,3 (25,6)	18,5 (23,5)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 30		
N[d]	53	14
Mittelwert (SD)	13,2 (21)	26,2 (23,3)
Median	0	33,3
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 39		
N[d]	39	6
Mittelwert (SD)	13,7 (21,2)	33,3 (42,2)
Median	0	16,7
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 48		
N[d]	23	4
Mittelwert (SD)	13 (21,9)	58,3 (31,9)
Median	0	50
Min, Max	0;66,7	33,3;100

EORTC QLC-LC13 Periphere Neuropathie	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] Nc = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] Nc = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

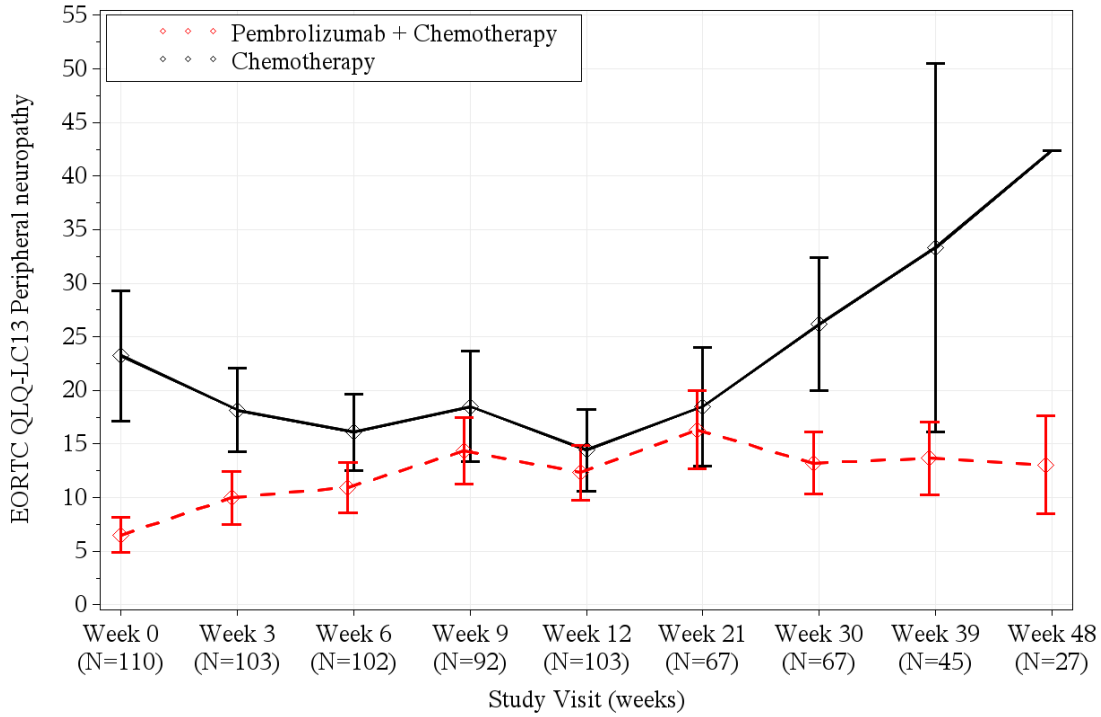


Abbildung 4-116: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-177 und Abbildung 4-116). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Alopezie

Tabelle 4-178: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Alopezie	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] Nc = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] Nc = 38
Baseline		
Nd	77	33
Mittelwert (SD)	3,5 (11,6)	7,1 (21,7)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 3		
Nd	70	33
Mittelwert (SD)	3,3 (11,6)	13,1 (23,5)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 6		
Nd	73	29
Mittelwert (SD)	9,6 (18)	16,1 (26,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
Nd	65	27
Mittelwert (SD)	9,2 (18,2)	16 (23,3)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 12		
Nd	73	30
Mittelwert (SD)	10,5 (17,5)	16,7 (24,4)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 21		
Nd	49	18
Mittelwert (SD)	17,7 (25,6)	18,5 (28,5)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 30		
Nd	53	14
Mittelwert (SD)	8,2 (14,5)	19 (25,2)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 39		
Nd	39	6
Mittelwert (SD)	8,5 (14,7)	5,6 (13,6)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3
Woche 48		
Nd	23	4
Mittelwert (SD)	4,3 (11,5)	0 (0)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;0

EORTC QLQ-LC13 Alopezie	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

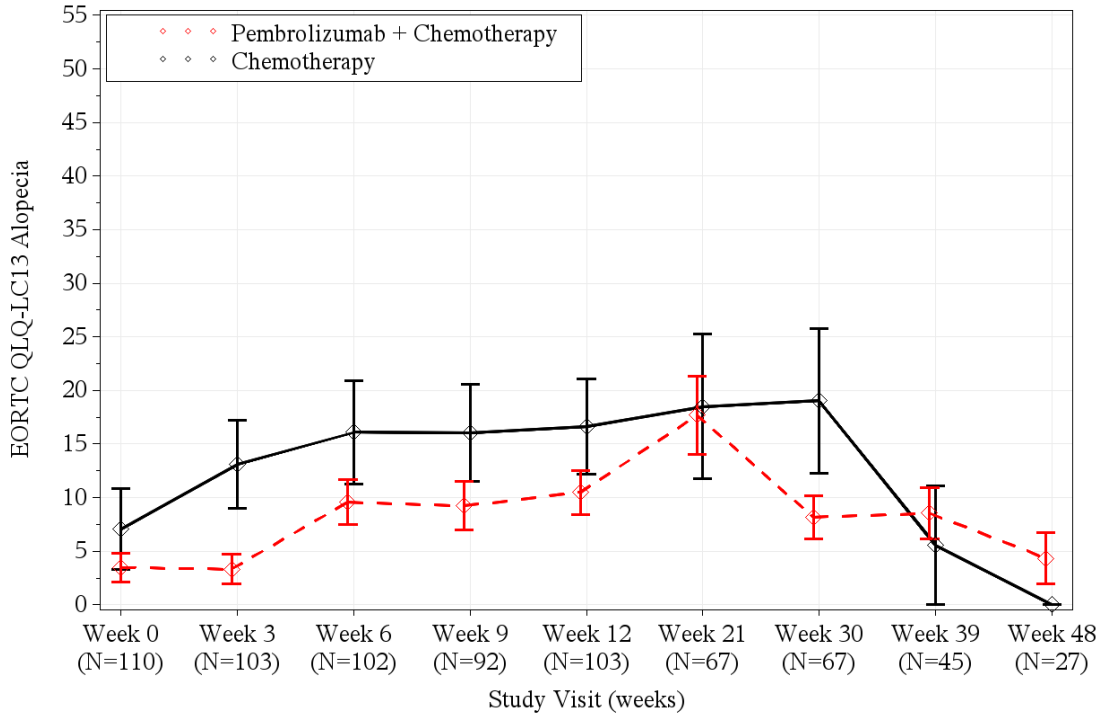


Abbildung 4-117: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-178 und Abbildung 4-117). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Schmerzen (Brust)

Tabelle 4-179: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Brust) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Brust)	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Baseline		
N[d]	77	33
Mittelwert (SD)	16,5 (25,7)	20,2 (24,9)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 3		
N[d]	70	33
Mittelwert (SD)	9 (17,9)	17,2 (26,5)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 6		
N[d]	73	29
Mittelwert (SD)	7,8 (14,2)	16,1 (21,1)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 9		
N[d]	65	27
Mittelwert (SD)	6,7 (13,4)	16 (23,3)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 12		
N[d]	73	30
Mittelwert (SD)	6,4 (16,3)	13,3 (18,8)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 21		
N[d]	49	18
Mittelwert (SD)	5,4 (12,4)	16,7 (26,2)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 30		
N[d]	53	14
Mittelwert (SD)	6,3 (16,1)	16,7 (17,3)
Median	0	16,7
Min, Max	0;66,7	0;33,3
Woche 39		
N[d]	39	6
Mittelwert (SD)	6 (15)	16,7 (27,9)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 48		
N[d]	23	4
Mittelwert (SD)	5,8 (12,9)	25 (31,9)
Median	0	16,7
Min, Max	0;33,3	0;66,7

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Brust)	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

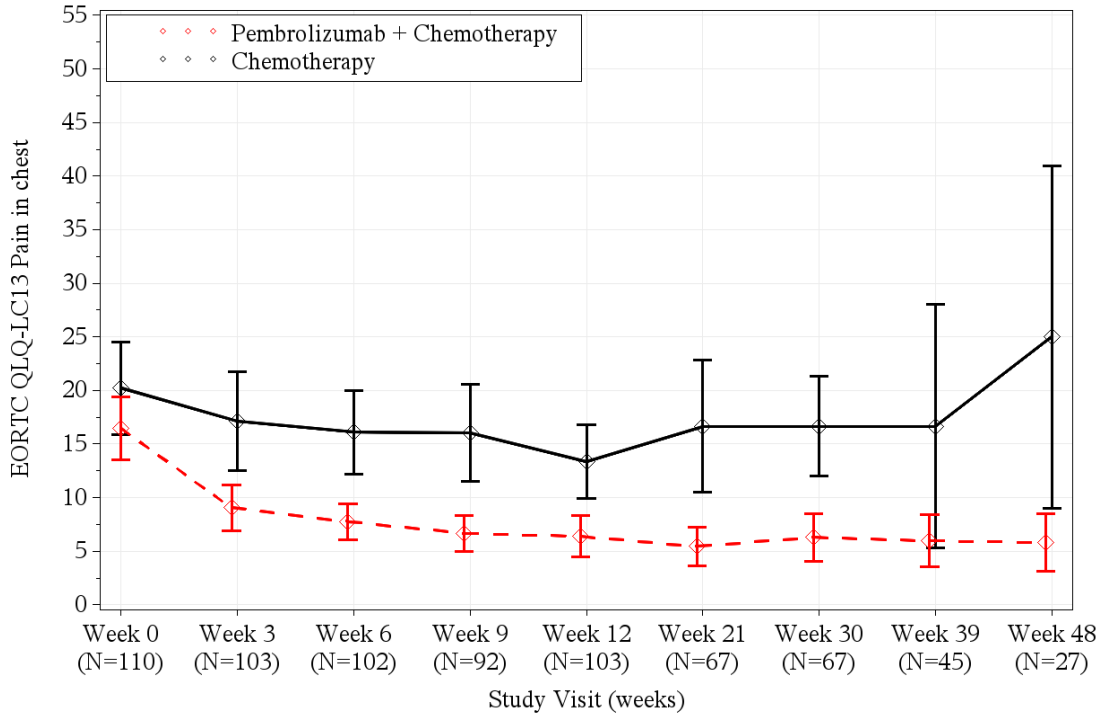


Abbildung 4-118: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Brust) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-179 und Abbildung 4-118). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter)

Tabelle 4-180: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Arm/Schulter)	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Baseline		
N[d]	77	33
Mittelwert (SD)	20,3 (30,7)	28,3 (32,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	70	33
Mittelwert (SD)	14,3 (25,7)	25,3 (33,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	73	29
Mittelwert (SD)	10,5 (22,1)	13,8 (20,9)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 9		
N[d]	65	27
Mittelwert (SD)	13,3 (21,1)	17,3 (26,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 12		
N[d]	73	30
Mittelwert (SD)	9,6 (20,4)	12,2 (22,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 21		
N[d]	49	18
Mittelwert (SD)	6,8 (15,2)	14,8 (28,5)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 30		
N[d]	53	14
Mittelwert (SD)	8,2 (15,9)	14,3 (25,2)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 39		
N[d]	39	6
Mittelwert (SD)	8,5 (19,8)	16,7 (18,3)
Median	0	16,7
Min, Max	0;66,7	0;33,3
Woche 48		
N[d]	23	4
Mittelwert (SD)	5,8 (12,9)	8,3 (16,7)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Arm/Schulter)	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

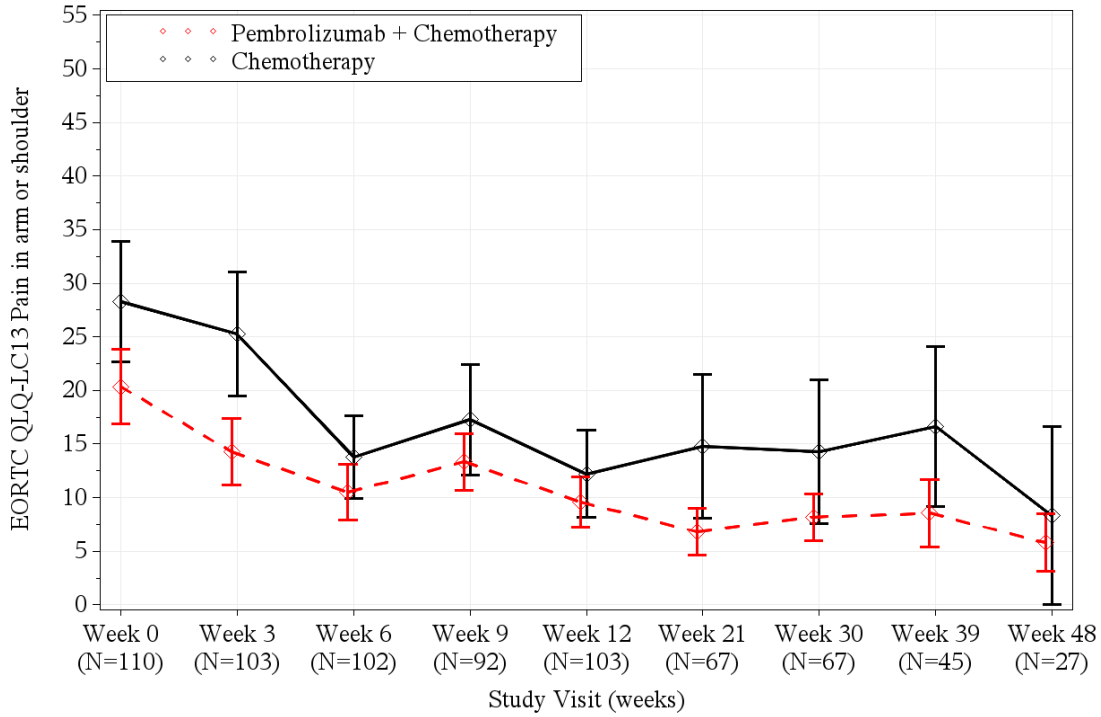


Abbildung 4-119: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-180 und Abbildung 4-119). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Schmerzen (andere)

Tabelle 4-181: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (andere)	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Baseline		
N[d]	77	33
Mittelwert (SD)	18,6 (26,8)	30,3 (29,3)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	70	33
Mittelwert (SD)	19 (23,1)	26,3 (30,9)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	73	29
Mittelwert (SD)	17,4 (20,9)	24,1 (23,4)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 9		
N[d]	65	27
Mittelwert (SD)	14,9 (24,3)	27,2 (32,1)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[d]	73	30
Mittelwert (SD)	14,2 (23,5)	21,1 (25,5)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
N[d]	49	18
Mittelwert (SD)	12,9 (21,3)	24,1 (27,5)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 30		
N[d]	53	14
Mittelwert (SD)	13,8 (20,1)	19 (28,4)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 39		
N[d]	39	6
Mittelwert (SD)	19,7 (30,3)	11,1 (17,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;33,3
Woche 48		
N[d]	23	4
Mittelwert (SD)	18,8 (24,3)	16,7 (19,2)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;33,3

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (andere)	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

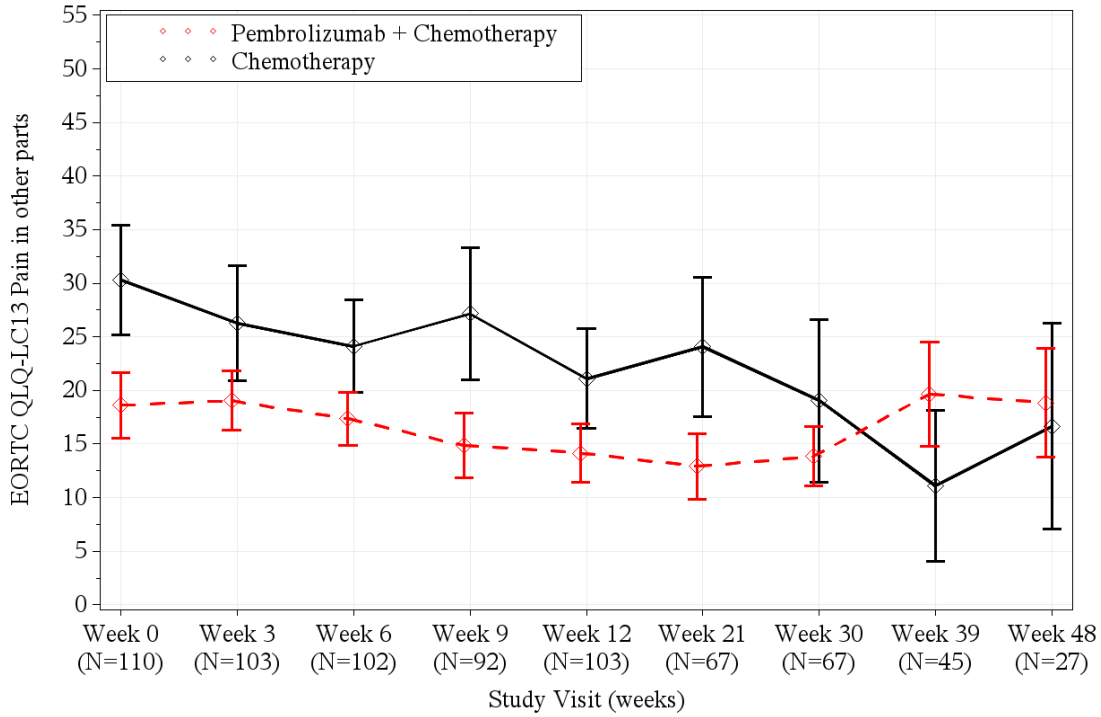


Abbildung 4-120: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für die Symptomskala Schmerzen (andere) des EORTC QLQ-LC13 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-181 und Abbildung 4-120). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EQ-5D VAS (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189)

Tabelle 4-182: Deskriptive Übersicht der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Baseline		
N[d]	78	34
Mittelwert (SD)	73,4 (19,4)	65,4 (20)
Median	80	69
Min, Max	15;100	0;95
Woche 3		
N[d]	71	34
Mittelwert (SD)	76,1 (17,1)	66,1 (15,8)
Median	80	68,5
Min, Max	30;100	29;90
Woche 6		
N[d]	73	30
Mittelwert (SD)	76,6 (16,8)	72,6 (12,2)
Median	79	75
Min, Max	35;100	49;95
Woche 9		
N[d]	65	27
Mittelwert (SD)	73,4 (19,6)	65,5 (15,4)
Median	79	70
Min, Max	0;100	30;89
Woche 12		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	75,3 (19,3)	64,7 (17,3)
Median	80	68
Min, Max	8;100	24;97
Woche 21		
N[d]	53	19
Mittelwert (SD)	74,4 (18,6)	68,8 (17,5)
Median	79	75
Min, Max	0;100	33;94
Woche 30		
N[d]	53	15
Mittelwert (SD)	77,5 (15,6)	71,3 (18,7)
Median	79	79
Min, Max	38;100	40;94
Woche 39		
N[d]	40	6
Mittelwert (SD)	74,9 (17,1)	62,3 (18,9)
Median	78	63,5
Min, Max	29;95	30;88
Woche 48		
N[d]	25	4
Mittelwert (SD)	79,1 (18,2)	69 (16,8)
Median	85	70,5
Min, Max	10;98	50;85

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala

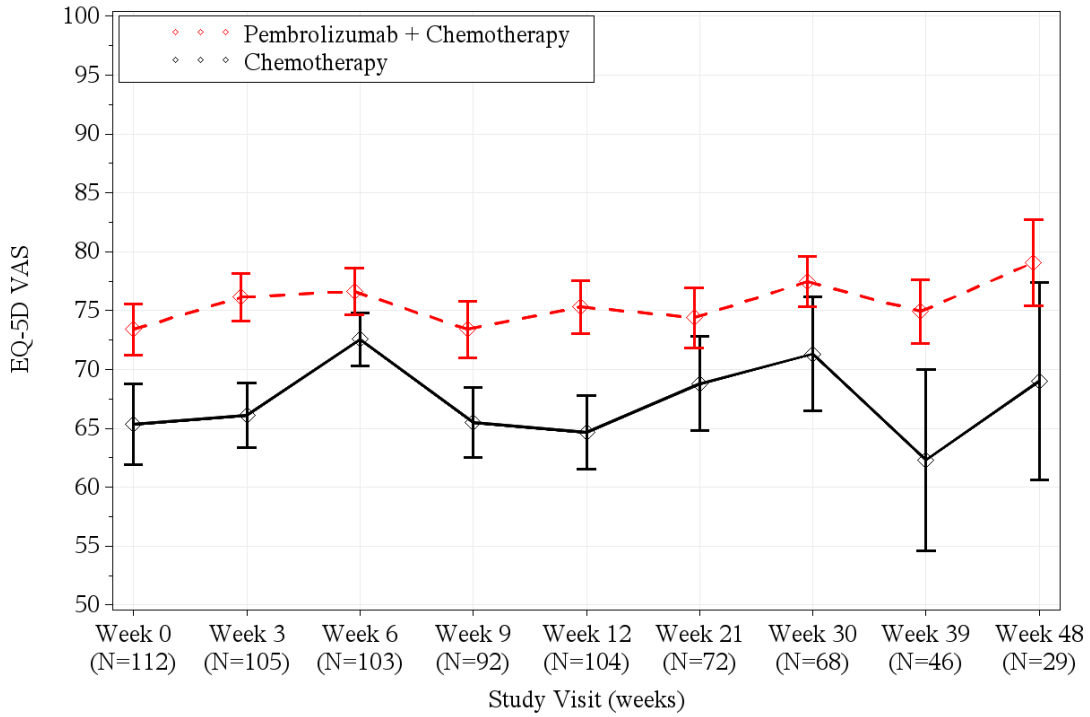


Abbildung 4-121: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler des EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 zeigen für den EQ-5D VAS in der Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 %, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-182 und Abbildung 4-121). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Deskriptive Übersicht der Krankheitssymptomatik im Zeitverlauf für die Studie KEYNOTE 024

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-183: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	67
Mittelwert (SD)	39,7 (26,3)	37,3 (23,5)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;88,9
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	37 (28,7)	39,2 (28,9)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	31,6 (28,1)	38,8 (25,5)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	28,8 (24,4)	35,6 (24,2)
Median	22,2	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	24,6 (21,2)	40,9 (22,4)
Median	22,2	33,3
Min, Max	0;88,9	0;88,9
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	26,5 (27)	36,3 (24,5)
Median	22,2	33,3
Min, Max	0;100	0;88,9
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	23,1 (24,7)	38,4 (30,8)
Median	16,7	33,3
Min, Max	0;77,8	0;88,9

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

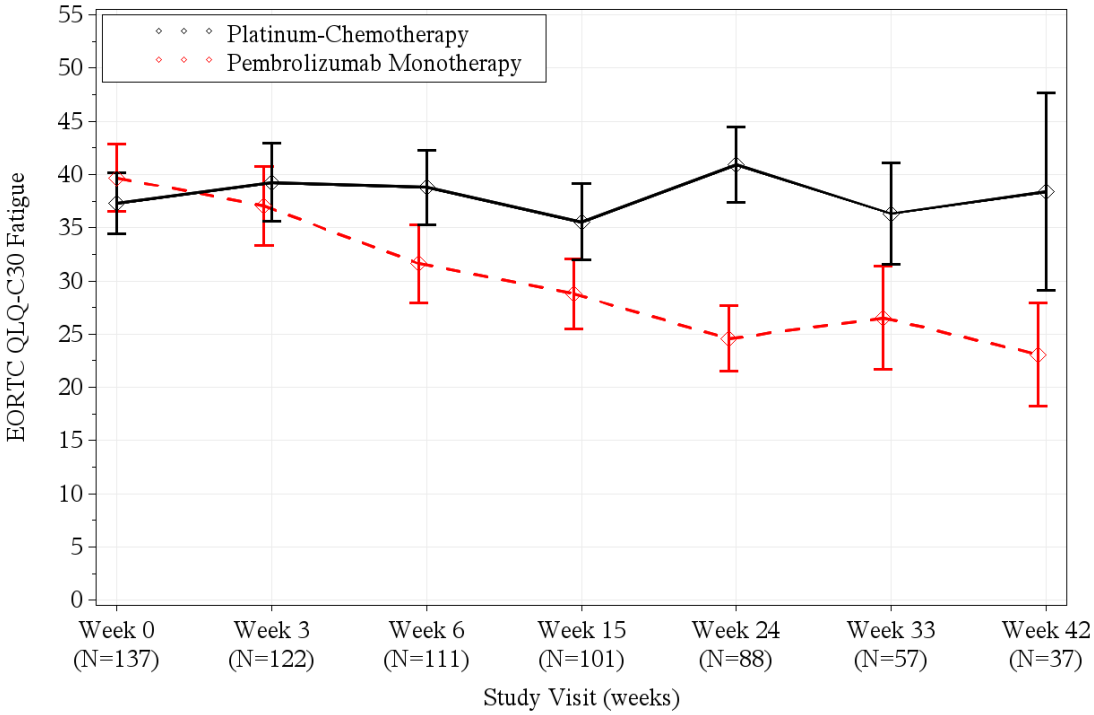


Abbildung 4-122: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-183 und Abbildung 4-122). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-184: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	**Studie: KEYNOTE 024[a]**	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	67
Mittelwert (SD)	7,4 (17,2)	7 (15,9)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	4,4 (12,2)	15,1 (24,3)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	6,6 (13,6)	9,7 (15,5)
Median	0	0
Min, Max	0;50	0;66,7
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	5,1 (13,1)	7,8 (15,3)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	2,8 (7,2)	9,3 (14)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;50
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	3,2 (8)	6,4 (14,2)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;50
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	2,6 (6,1)	9,1 (13,7)
Median	0	0
Min, Max	0;16,7	0;33,3

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

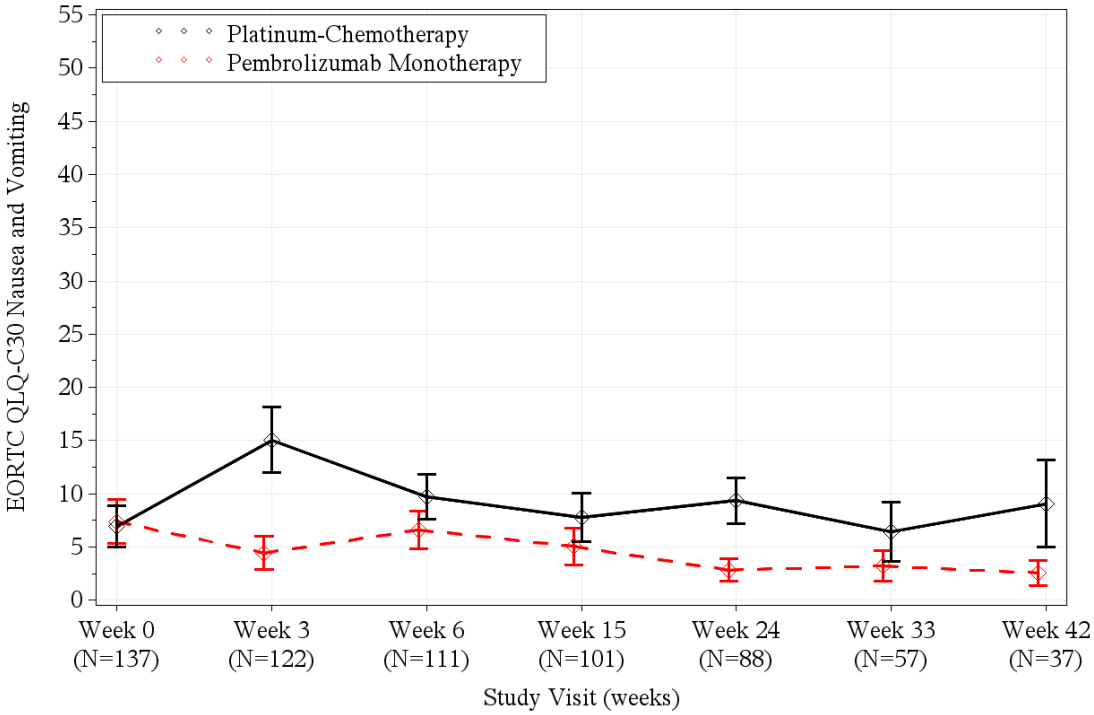


Abbildung 4-123: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-184 und Abbildung 4-123). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-185: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	67
Mittelwert (SD)	29,3 (28,2)	28,9 (26)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	21,1 (26,6)	28,5 (30,1)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	22,4 (23,7)	23,6 (27,8)
Median	16,7	16,7
Min, Max	0;83,3	0;100
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	14,9 (23,3)	20,7 (23,9)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	16 (18,4)	26,8 (27,4)
Median	16,7	16,7
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	16,7 (24,7)	28,2 (31,9)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	23,7 (24,1)	16,7 (29,8)
Median	25	0
Min, Max	0;83,3	0;100

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

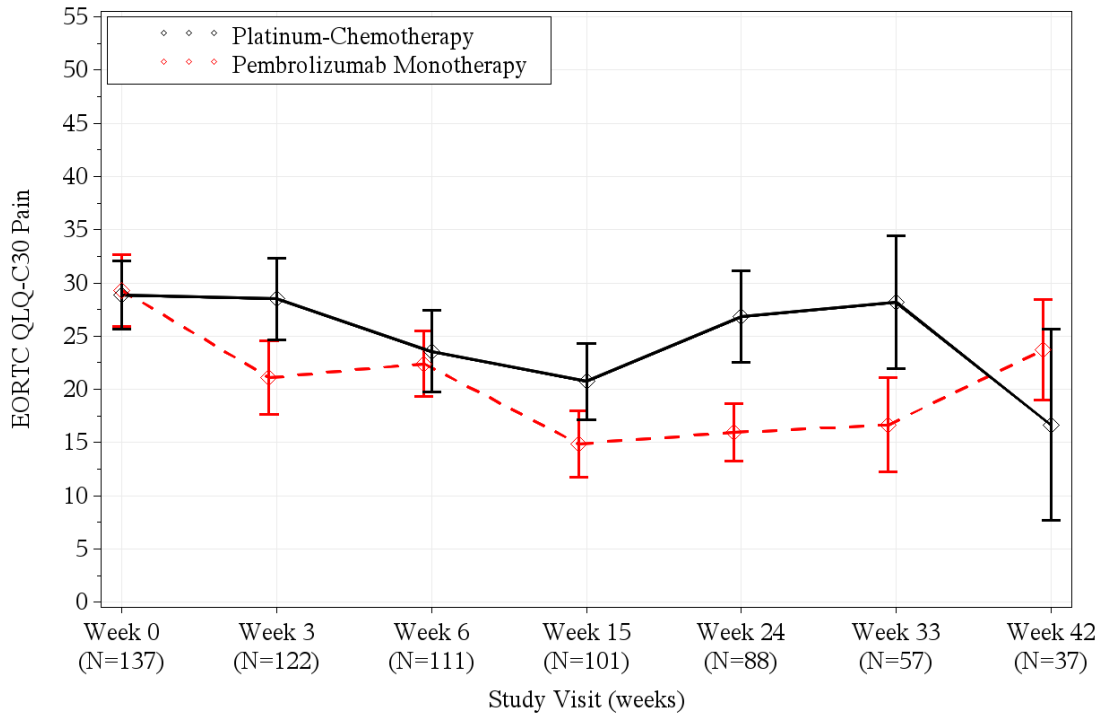


Abbildung 4-124: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-185 und Abbildung 4-124). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

Tabelle 4-186: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	67
Mittelwert (SD)	37,1 (30,8)	30,3 (27,7)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	34,4 (35,8)	23,7 (27,9)
Median	33,3	16,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	27 (27,5)	27 (30)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	22,6 (27)	28,9 (27,2)
Median	16,7	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	20,6 (24,6)	29,3 (29,1)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	21,5 (26,6)	24,4 (29,1)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	21,8 (29,7)	15,2 (22,9)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

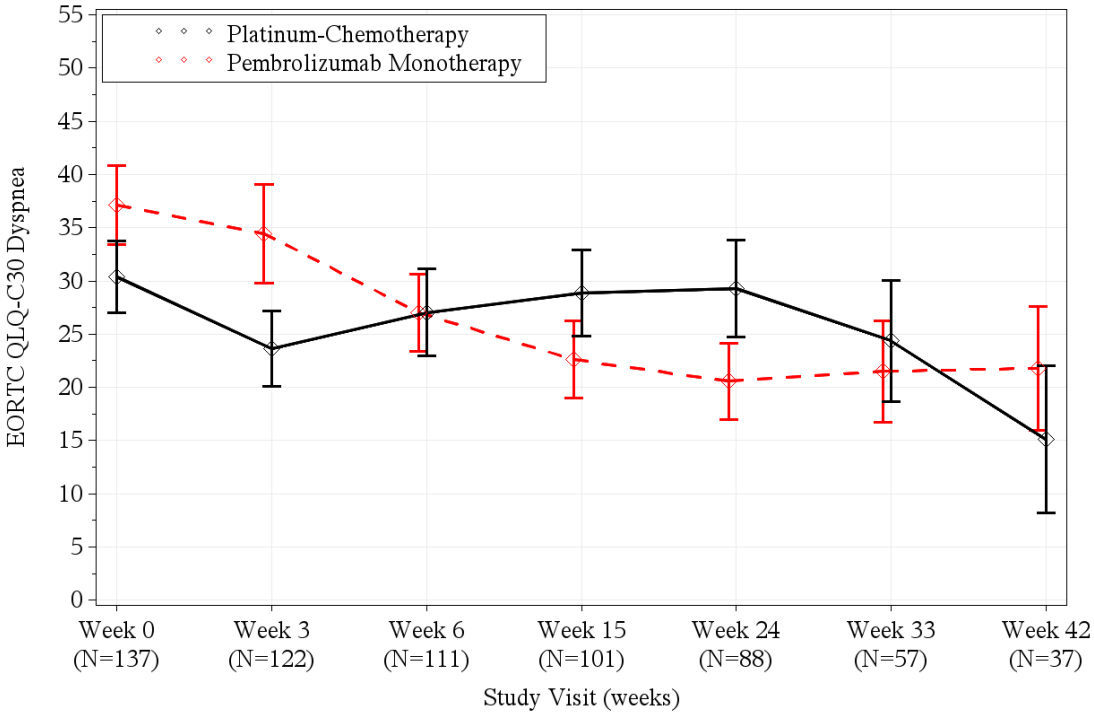


Abbildung 4-125: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-186 und Abbildung 4-125). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4-187: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	67
Mittelwert (SD)	30,5 (30,9)	30,8 (30,3)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	24,4 (33)	30,6 (32,7)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	19,5 (25)	23,3 (25,8)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	17,9 (24,6)	25,9 (30,1)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	9,9 (21,9)	30,9 (29,2)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	16,1 (24,1)	24,4 (30,6)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	12,8 (19)	27,3 (32,7)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

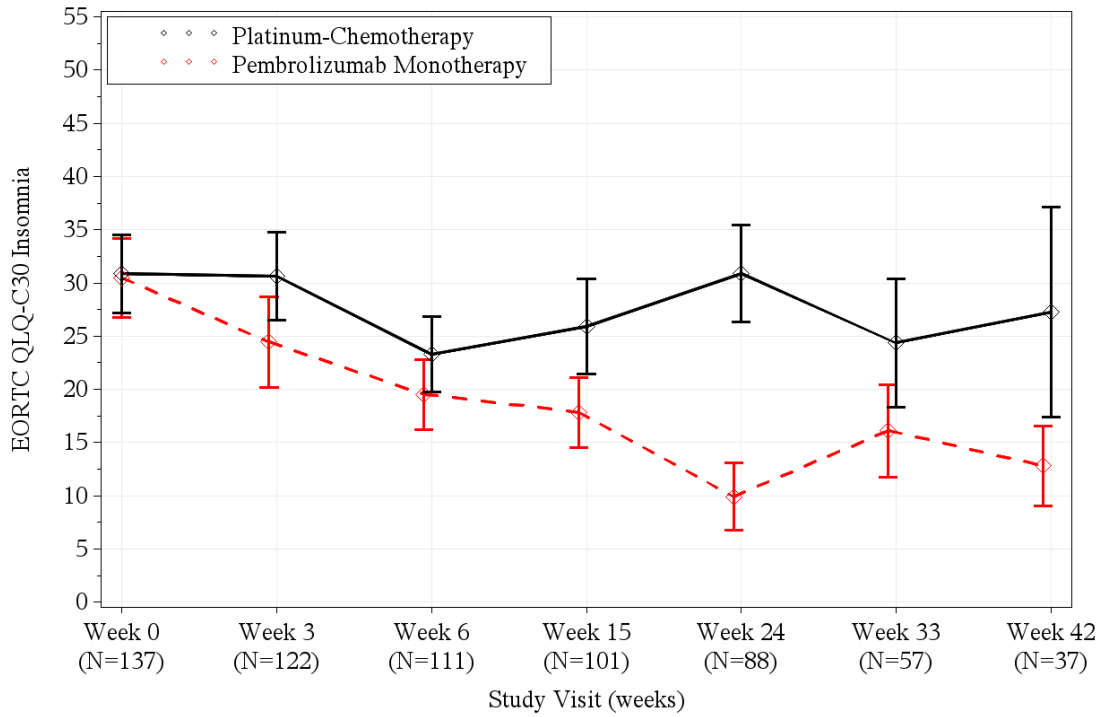


Abbildung 4-126: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-187 und Abbildung 4-126). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4-188: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	67
Mittelwert (SD)	30,5 (33)	25,9 (29,5)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	29,4 (37,4)	28 (34,8)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	21,3 (27,7)	20,1 (28)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	15,5 (24,6)	21,5 (32,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	14,2 (25,8)	20,3 (28,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	14 (24)	15,4 (25,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	14,1 (28,6)	36,4 (34,8)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

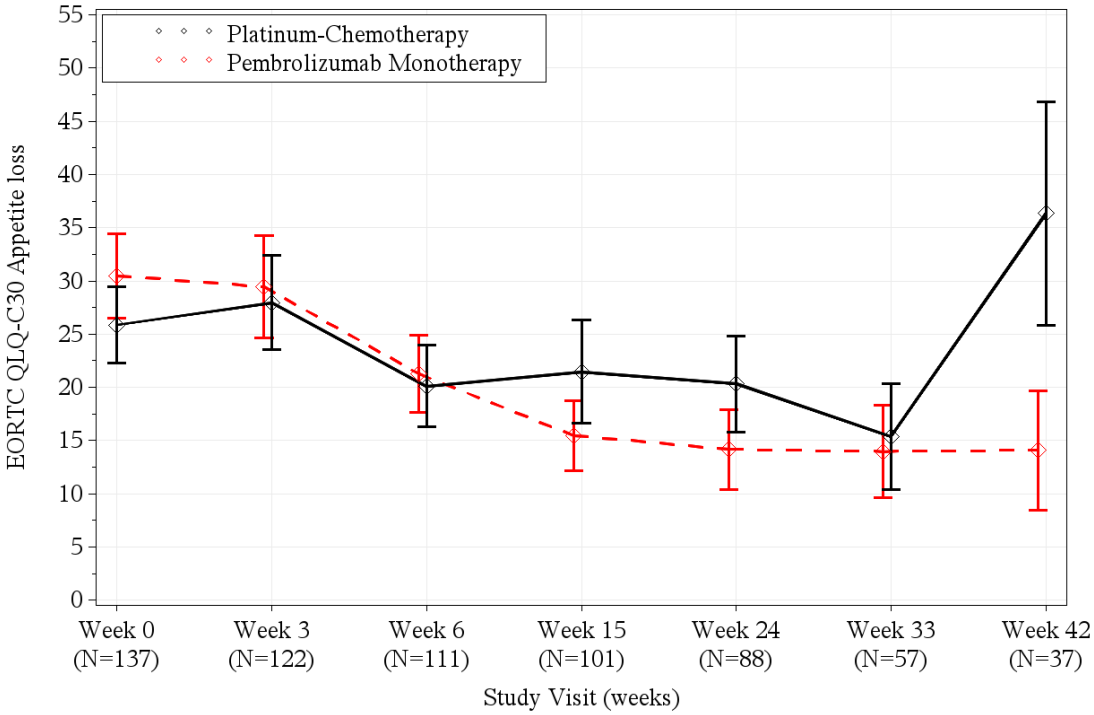


Abbildung 4-127: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-188 und Abbildung 4-127). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4-189: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	67
Mittelwert (SD)	19,5 (27,5)	13,9 (23,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	16,7 (25,7)	20,4 (28,5)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	14,4 (24,3)	17 (24,1)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	13,1 (21,7)	17 (25,2)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	7,1 (15,4)	20,3 (27,8)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	5,4 (12,5)	20,5 (28,4)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;100
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	14,1 (19,3)	12,1 (22,5)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

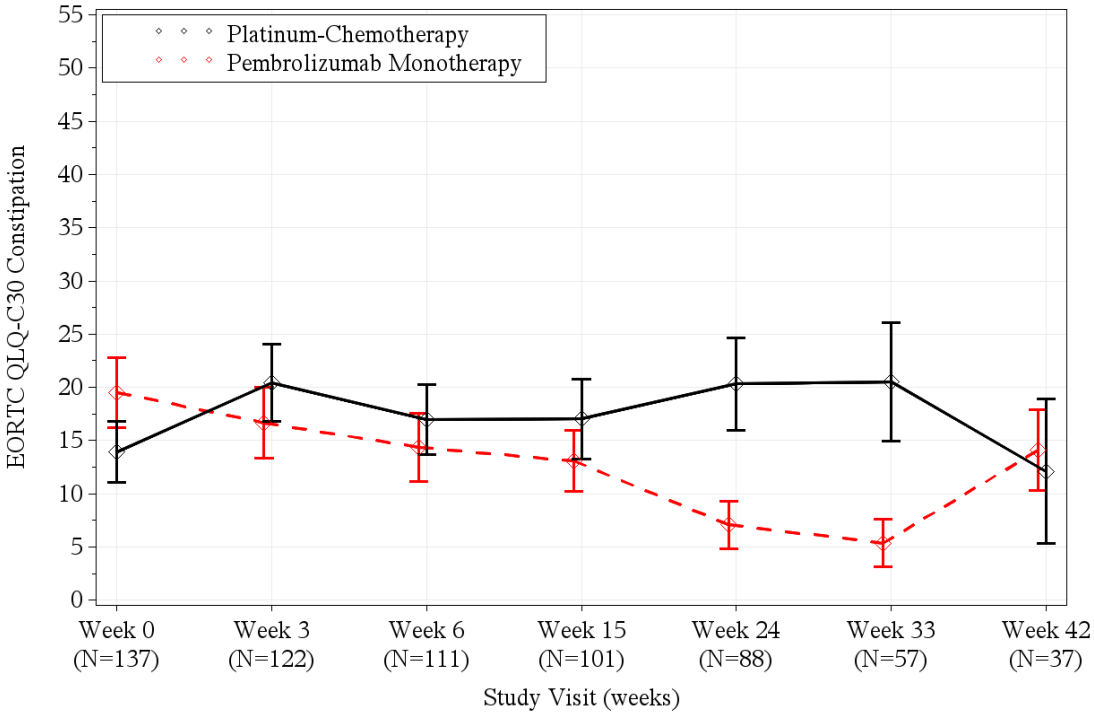


Abbildung 4-128: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-189 und Abbildung 4-128). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö

Tabelle 4-190: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	67
Mittelwert (SD)	5,2 (14,6)	7 (13,7)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	4,4 (11,4)	8,1 (19,7)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	5,2 (15)	6,3 (13,2)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	6 (15,7)	8,1 (16,1)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	5 (12)	4,1 (11)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	9,7 (19,6)	6,4 (13,4)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	6,4 (13,4)	3 (10,1)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

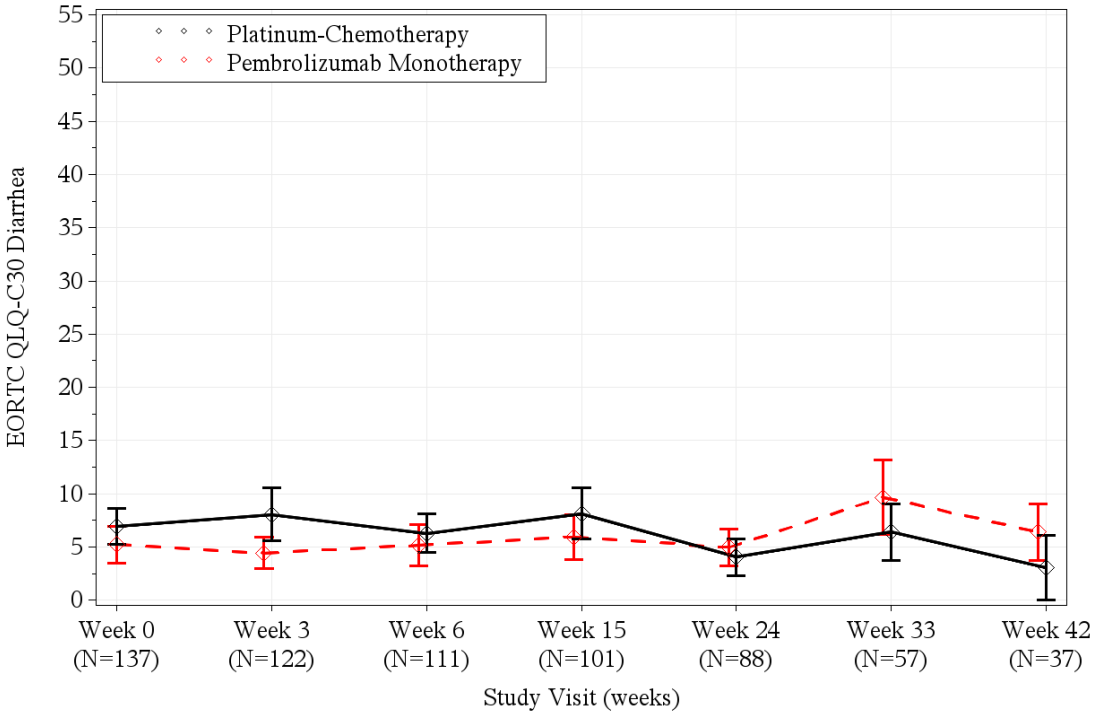


Abbildung 4-129: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-190 und Abbildung 4-129). Der geringfügig steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Dyspnoe

Tabelle 4-191: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe	**Studie: KEYNOTE 024[a]**	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	66
Mittelwert (SD)	28,4 (25)	22,2 (21,2)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	26,9 (24,5)	17,9 (17,2)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;88,9	0;66,7
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	21,6 (21,5)	22,9 (19,5)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;88,9	0;66,7
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	19 (21,1)	20,5 (19,8)
Median	22,2	11,1
Min, Max	0;88,9	0;66,7
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	14,9 (18,9)	23,8 (23,2)
Median	11,1	22,2
Min, Max	0;88,9	0;88,9
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	18,3 (21,2)	23,9 (25,9)
Median	11,1	11,1
Min, Max	0;88,9	0;88,9
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	16,7 (19,4)	16,2 (18,2)
Median	11,1	11,1
Min, Max	0;55,6	0;55,6

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

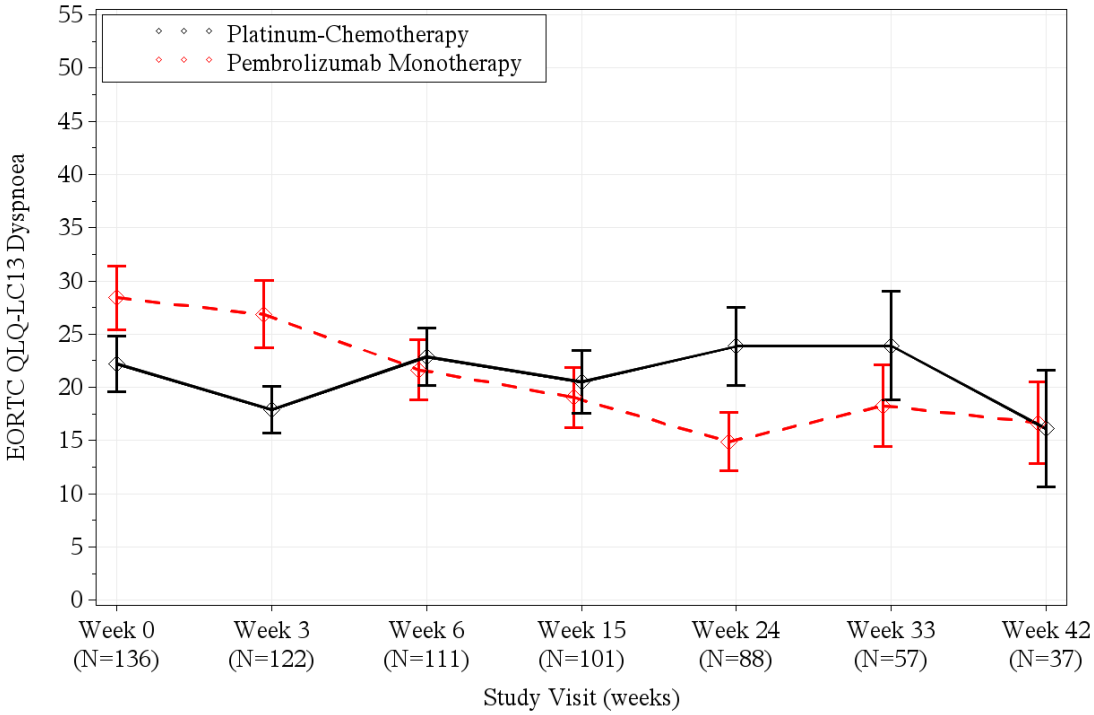


Abbildung 4-130: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-191 und Abbildung 4-130). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Husten

Tabelle 4-192: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-LC13 Husten	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	66
Mittelwert (SD)	40,5 (30,5)	35,9 (25,7)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	40 (29,9)	29 (26,6)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	28,7 (21,1)	27 (25,4)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	28 (26)	31,1 (29,6)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	19,1 (18,1)	27,6 (25,7)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	18,3 (22,5)	23,1 (24,5)
Median	0	33,3
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	24,4 (24,1)	27,3 (20,1)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;66,7	0;66,7

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

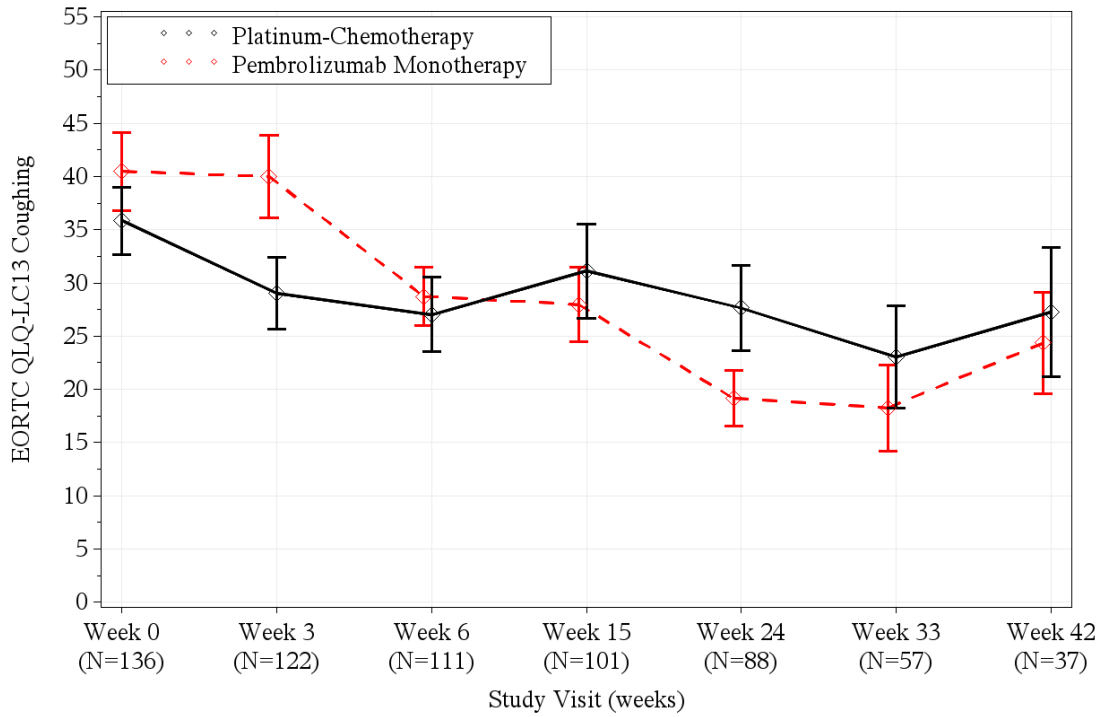


Abbildung 4-131: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-192 und Abbildung 4-131). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Hämoptoe

Tabelle 4-193: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-LC13 Hämoptoe	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	66
Mittelwert (SD)	2,9 (9,4)	4,5 (14,2)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	2,8 (11,1)	2,7 (12,5)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	1,7 (7,4)	2,5 (11)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	3,6 (13,7)	5,9 (16,3)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	1,4 (9,7)	3,3 (12,5)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	2,2 (8,3)	7,7 (19,6)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	0 (0)	0 (0)
Median	0	0
Min, Max	0;0	0;0

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

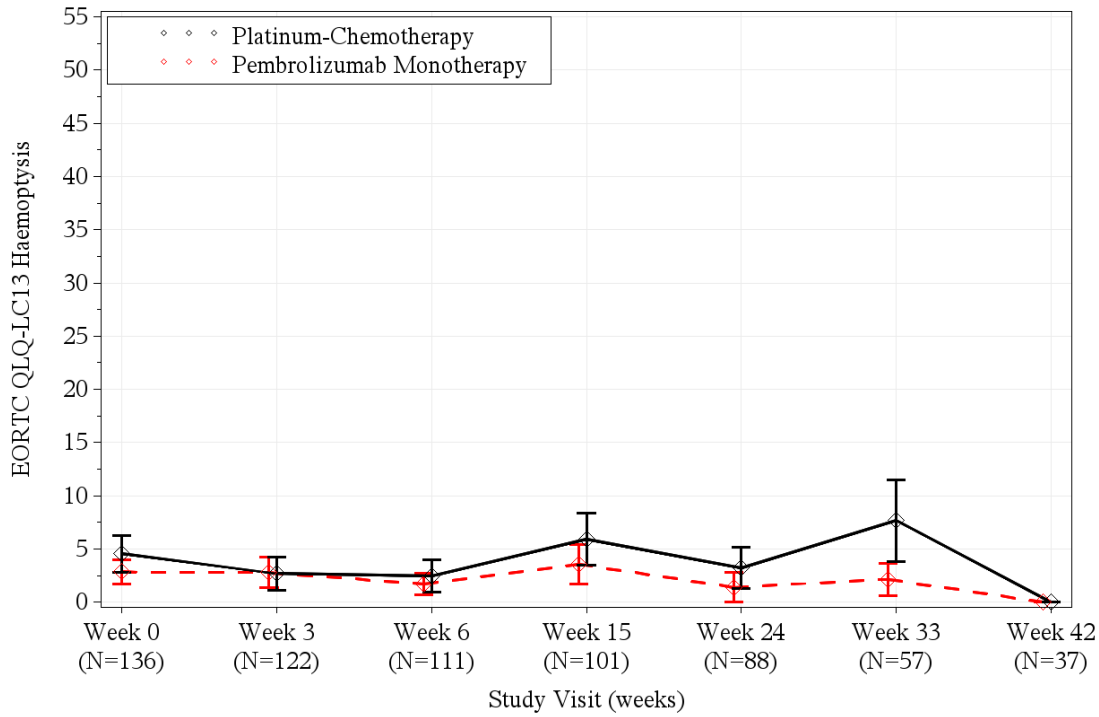


Abbildung 4-132: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Symptomskala Hämoptoe des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-193 und Abbildung 4-132). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Mundschmerzen

Tabelle 4-194: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	66
Mittelwert (SD)	2,4 (8,6)	5,1 (14,6)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	6,1 (18,9)	15,6 (25,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	5,7 (16,7)	9,4 (17,8)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	4,2 (11,1)	5,2 (14,1)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	5 (15,5)	11,4 (19,2)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	8,6 (17,1)	10,3 (20,6)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	5,1 (12,3)	6,1 (13,5)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

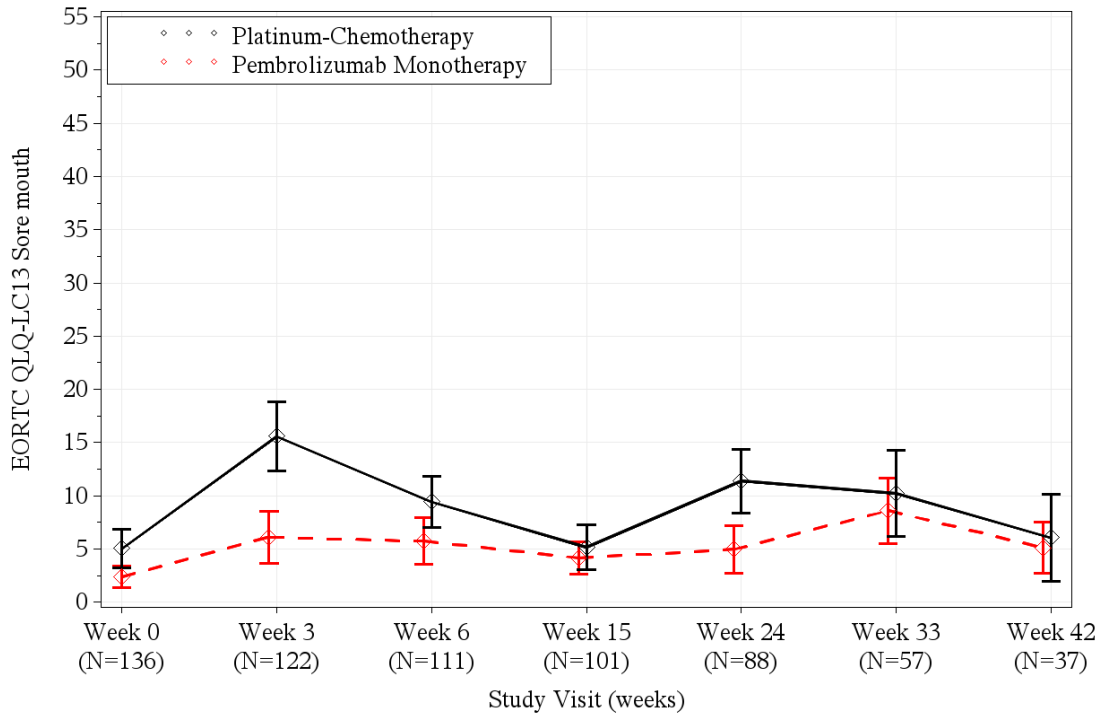


Abbildung 4-133: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Symptomskala Mundschmerzen des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-194 und Abbildung 4-133). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Dysphagie

Tabelle 4-195: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-LC13 Schluckstörung	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	66
Mittelwert (SD)	9,5 (22,8)	7,1 (20,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	4,4 (16,8)	8,1 (20,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	7,5 (17,7)	6,3 (16,1)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	6,5 (20,5)	5,2 (14,1)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	4,3 (13,2)	6,5 (18,6)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	3,2 (10)	5,1 (15,5)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	5,1 (15,5)	12,1 (22,5)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

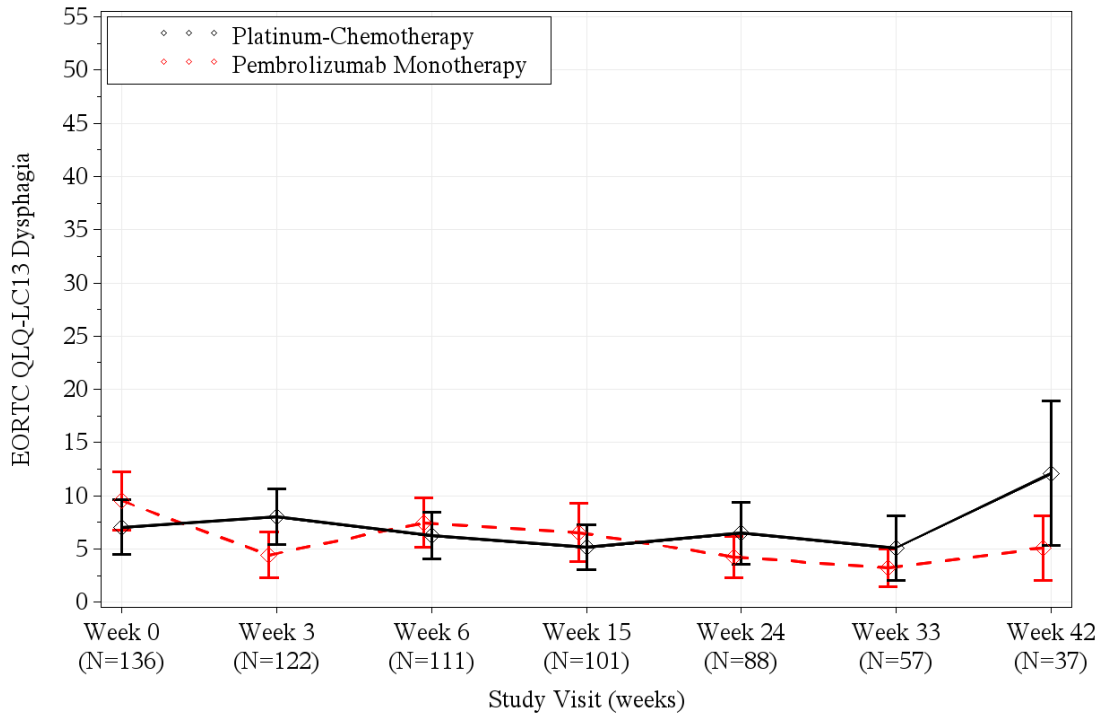


Abbildung 4-134: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-195 und Abbildung 4-134). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Periphere Neuropathie

Tabelle 4-196: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-LC13 Periphere Neuropathie	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	66
Mittelwert (SD)	7,6 (19)	9,6 (17,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 3		
N[c]	59	62
Mittelwert (SD)	11,3 (22)	7 (16,1)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	9,8 (20,7)	10,1 (20,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	8,9 (18,5)	11,9 (23,7)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	7,1 (15,4)	20,3 (27,8)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	6,5 (15,9)	20,5 (34,1)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	7,7 (14,3)	15,2 (22,9)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

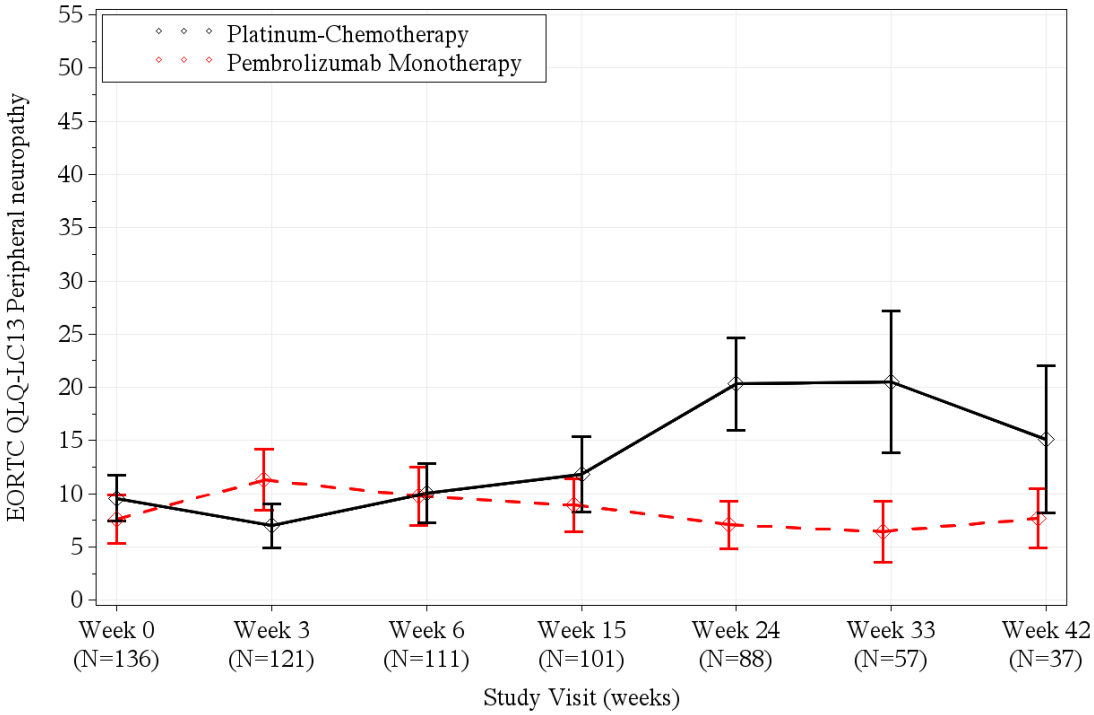


Abbildung 4-135: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-196 und Abbildung 4-135). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Alopezie

Tabelle 4-197: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-LC13 Alopezie	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	66
Mittelwert (SD)	4,8 (17,3)	5,1 (15,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	5,6 (17,5)	7 (22,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	4 (12,6)	15,7 (27,4)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	3,6 (12,2)	20,7 (32,8)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	3,5 (10,4)	17,9 (24,8)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;100
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	3,2 (10)	12,8 (25,1)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;100
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	3,8 (10,9)	3 (10,1)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

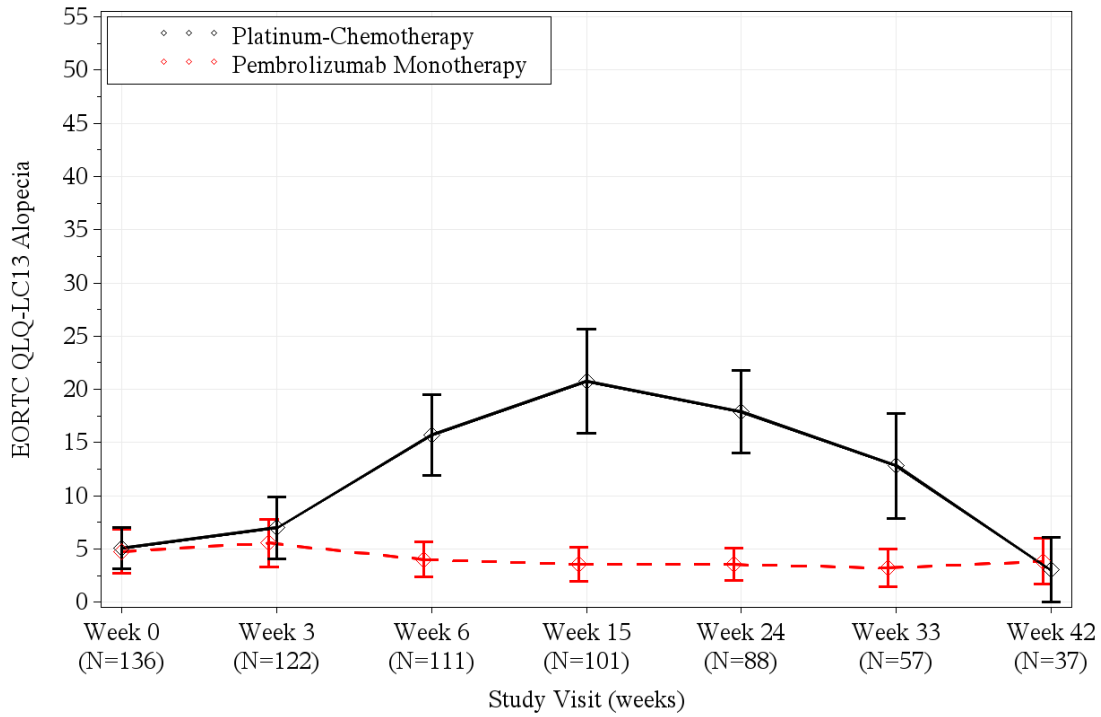


Abbildung 4-136: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie unterscheiden (Tabelle 4-197 und Abbildung 4-136). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Schmerzen (Brust)

Tabelle 4-198: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Brust) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Brust)	**Studie: KEYNOTE 024[a]**	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	66
Mittelwert (SD)	16,2 (23,2)	16,7 (21,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	13,9 (23,2)	18,3 (25,4)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	10,3 (17,9)	13,8 (22,1)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	7,1 (16,5)	17,8 (26,2)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	6,4 (15)	17,1 (22,5)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	10,8 (21,8)	16,7 (23,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	7,7 (17,1)	6,1 (13,5)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

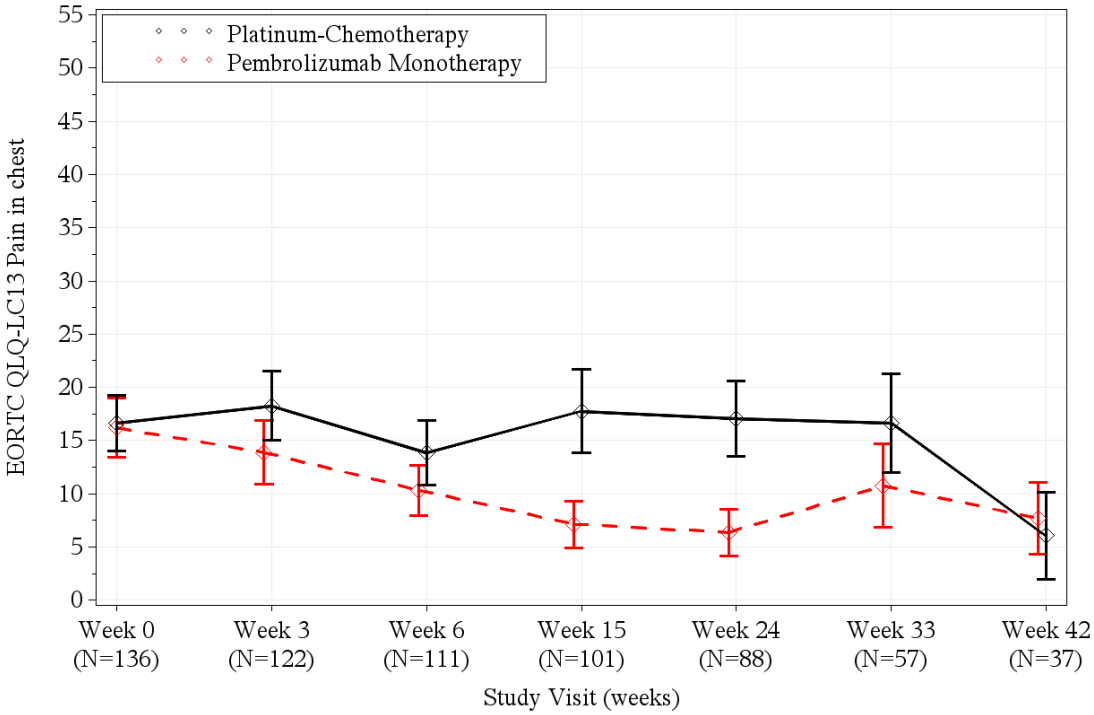


Abbildung 4-137: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Brust) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie leicht unterscheiden (Tabelle 4-198 und Abbildung 4-137). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter)

Tabelle 4-199: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Arm/Schulter)	**Studie: KEYNOTE 024[a]**	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	66
Mittelwert (SD)	17,1 (28,8)	12,1 (19,1)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	15 (27,7)	9,1 (20,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	14,9 (25,1)	6,9 (16,5)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	13,1 (21,7)	6,7 (15,2)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	12,8 (19,1)	11,4 (19,2)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	10,8 (23,4)	12,8 (25,1)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	3,8 (14,4)	3 (10,1)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

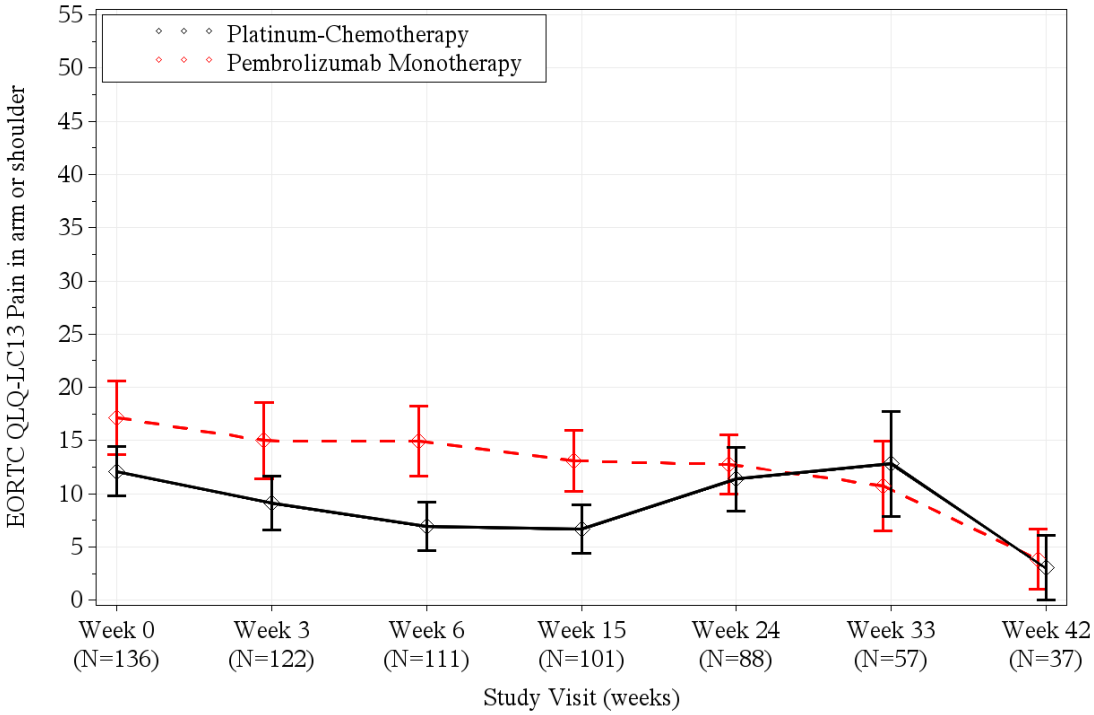


Abbildung 4-138: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie leicht unterscheiden (Tabelle 4-199 und Abbildung 4-138). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Schmerzen (andere)

Tabelle 4-200: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (andere)	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N^b=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N^b=72
Baseline		
N^c	70	66
Mittelwert (SD)	22,9 (28,7)	22,7 (28,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N^c	60	62
Mittelwert (SD)	21,1 (29,4)	21 (30,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N^c	58	53
Mittelwert (SD)	19 (26,6)	22,6 (31,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 15		
N^c	56	45
Mittelwert (SD)	16,1 (22)	21,5 (27,7)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 24		
N^c	47	41
Mittelwert (SD)	19,1 (22,8)	26 (31,2)
Median	0	33,3
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 33		
N^c	31	26
Mittelwert (SD)	18,3 (25,6)	24,4 (30,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 42		
N^c	26	11
Mittelwert (SD)	15,4 (19,4)	21,2 (30,8)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

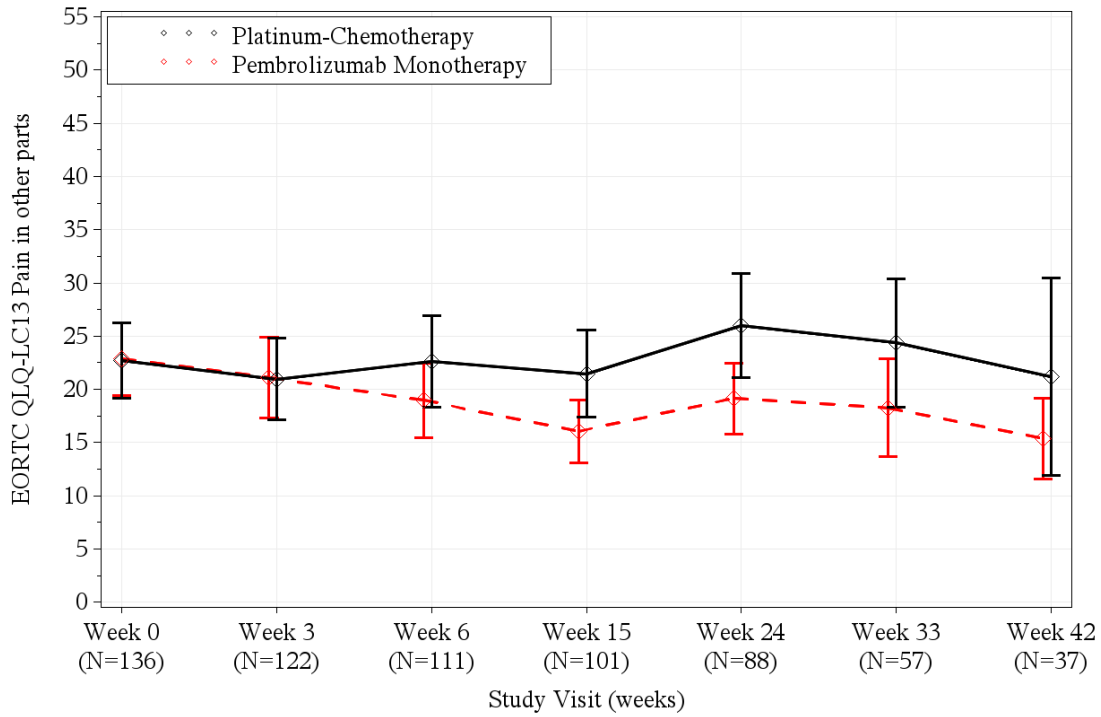


Abbildung 4-139: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Symptomskala Schmerzen (andere) des EORTC QLQ-LC13, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-200 und Abbildung 4-139). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EQ-5D VAS

Tabelle 4-201: Deskriptive Übersicht der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	69	67
Mittelwert (SD)	68,6 (19,8)	69,6 (19,7)
Median	71	70
Min, Max	21;100	11;100
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	72,1 (18,7)	72,5 (20,2)
Median	73,5	79,5
Min, Max	25;100	2;100
Woche 6		
N[c]	57	53
Mittelwert (SD)	72,6 (17,7)	74 (15,5)
Median	71	79
Min, Max	35;100	28;96
Woche 15		
N[c]	55	45
Mittelwert (SD)	76,1 (17,3)	73,8 (17,6)
Median	79	80
Min, Max	20;100	24;99
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	79,2 (15,8)	67,5 (17,6)
Median	82	70
Min, Max	39;100	20;95
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	79,7 (17,7)	68,3 (20,3)
Median	81	70,5
Min, Max	25;100	21;100
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	78,8 (17,9)	68,3 (13,6)
Median	81	70
Min, Max	40;100	45;84

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; VAS: Visuelle Analogskala

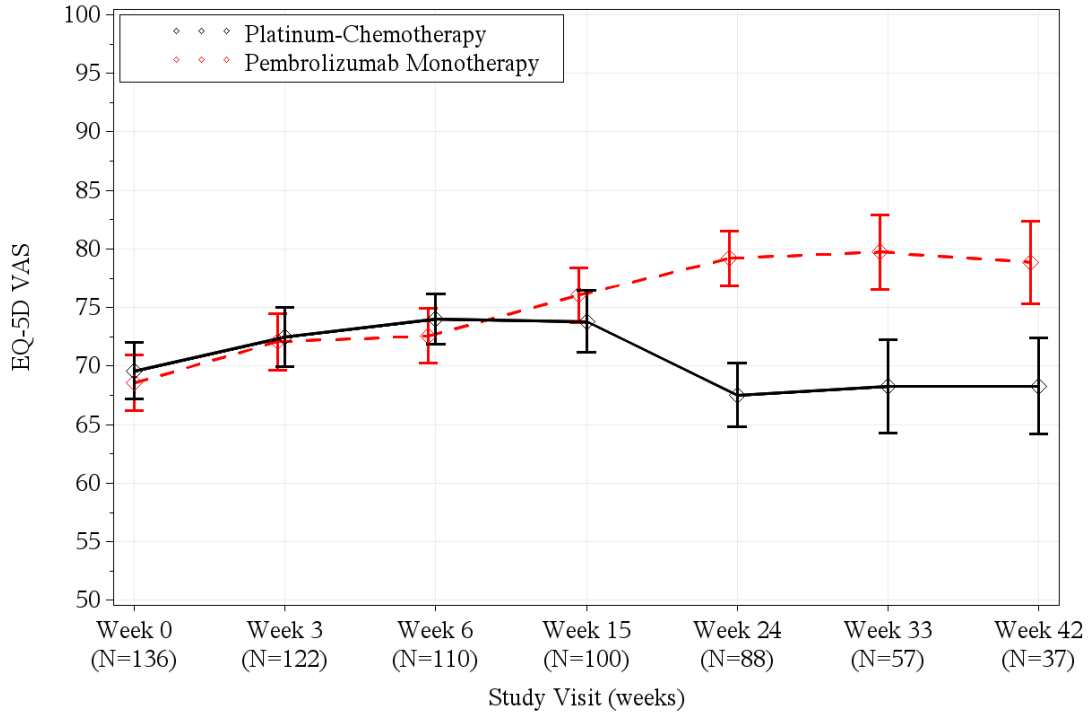


Abbildung 4-140: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die EQ-5D VAS, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie leicht unterscheiden (Tabelle 4-201 und Abbildung 4-140). Die Kurven der beiden Behandlungsarme liegen bis Woche 15 eng beieinander und dividieren sich anschließend weiter auseinander. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-202: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM (Datenschnitt 08. November 2017)

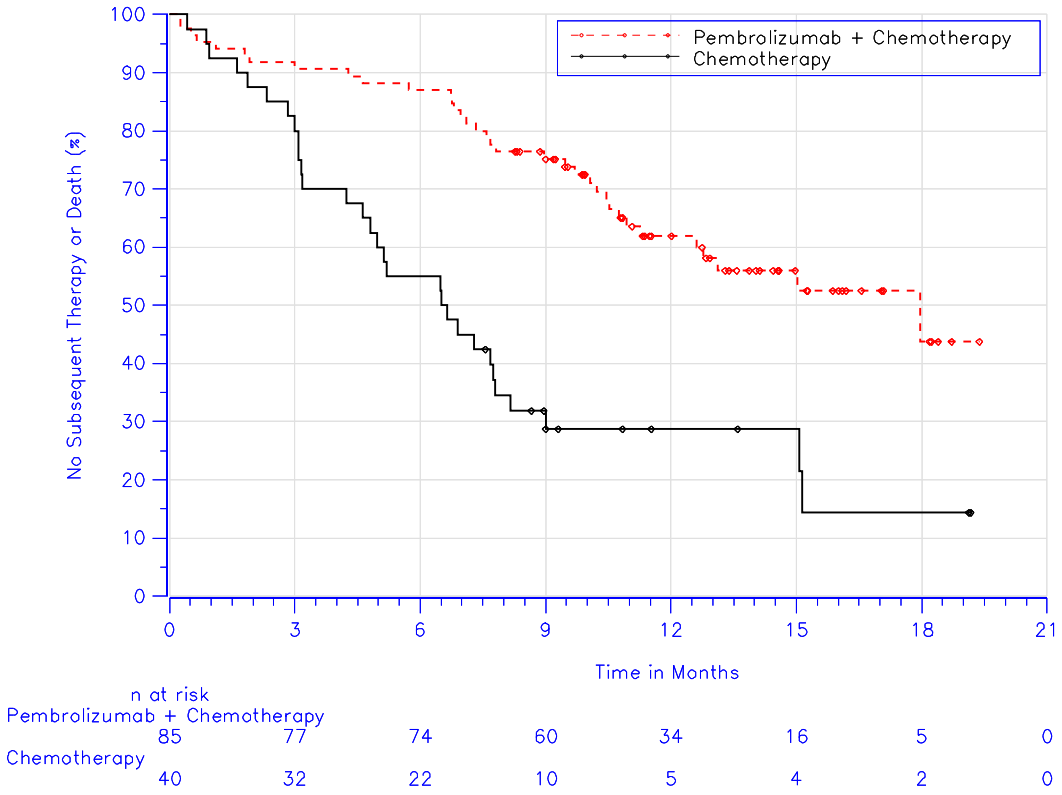
Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	85	35 (41,2)	18,0 [11,3; -]	40	30 (75,0)	6,6 [4,6; 7,8]	0,32 [0,19; 0,53]	< 0,001
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	85	22 (25,9)	Nicht erreicht [15,0; -]	40	19 (47,5)	7,8 [6,5; -]	0,30 [0,16; 0,56]	< 0,001

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

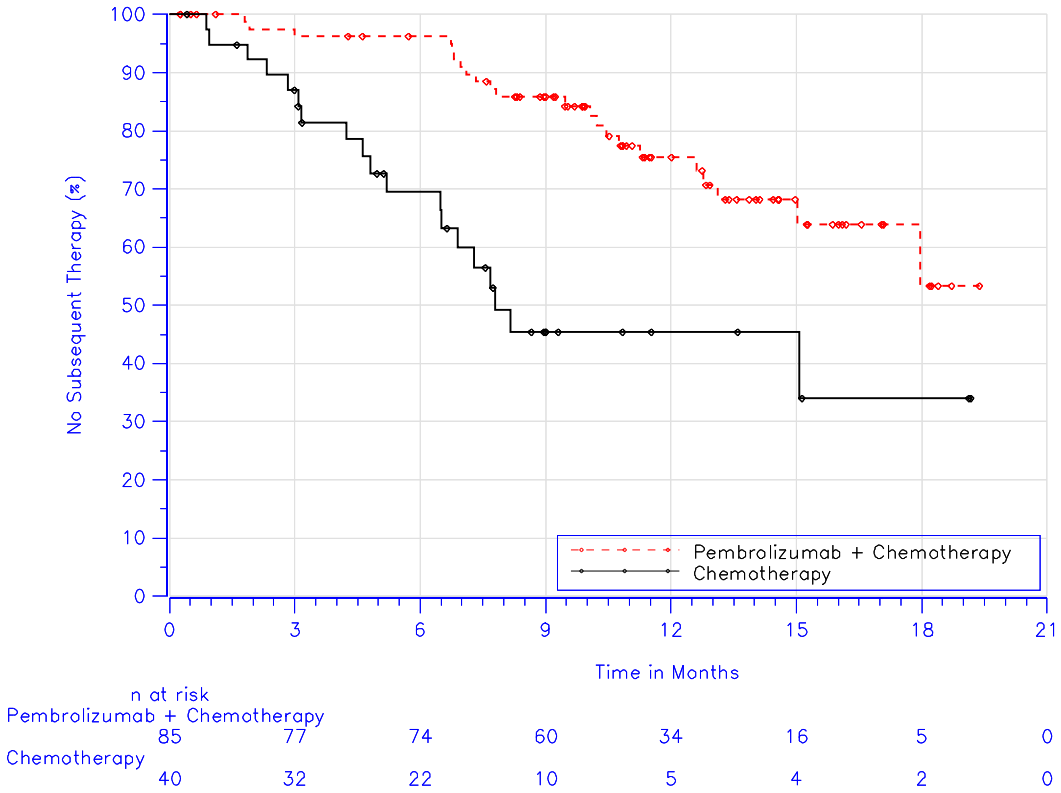
Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich in der Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % in der Studie KEYNOTE 189 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,32; 95 %-KI: [0,19; 0,53]; p < 0,001) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit der Kombination aus Pembrolizumab und Pemetrexed und Platin-Chemotherapie behandelt wurden, bei 18,0 Monaten und bei Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 6,6 Monaten (Tabelle 4-202 und Abbildung 4-141).

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt dieses Ergebnis (HR: 0,30; 95 %-KI: [0,16; 0,56]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde für Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie behandelt wurden, noch nicht erreicht und lag bei Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 7,8 Monaten (Tabelle 4-202 und Abbildung 4-142).



Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-141: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 08. November 2017)



Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-142: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 08. November 2017)

Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-203: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) aus der Studie KEYNOTE 021G für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM (Finale Analyse 31. Mai 2017)

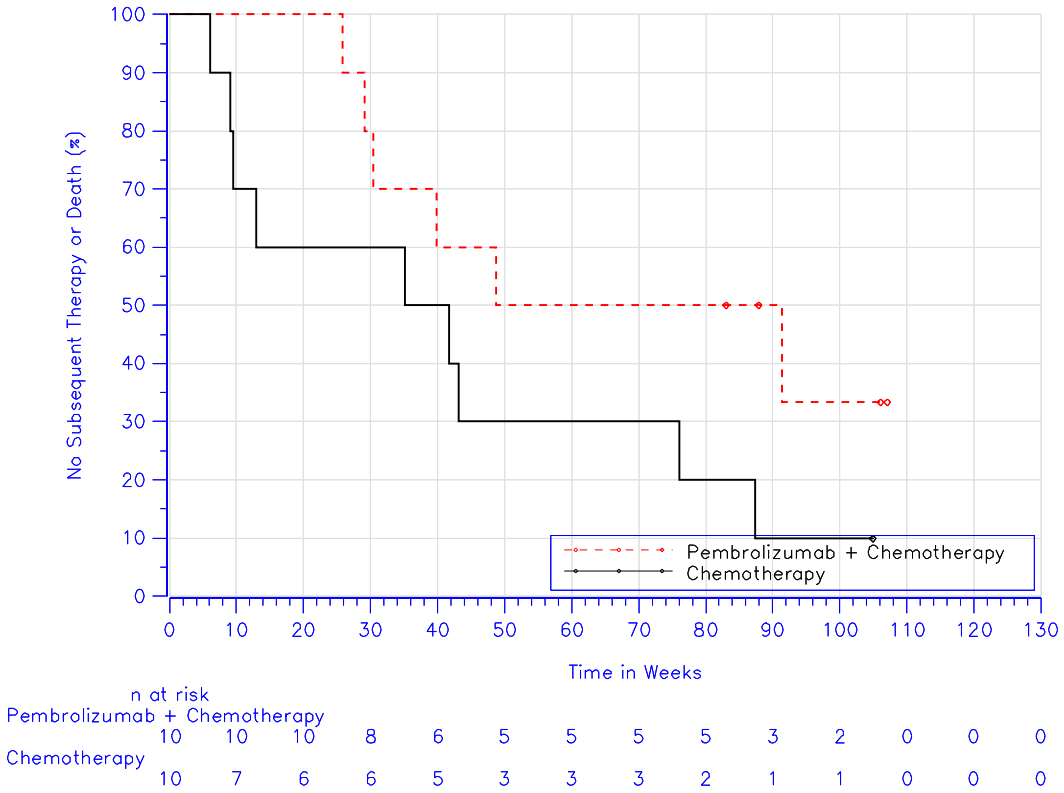
Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]	
	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Ersten Folgetherapie								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	10	6 (60,0)	16,1 [5,9; -]	10	9 (90,0)	8,8 [1,4; 17,5]	0,45 [0,16; 1,26]	0,128
Sensitivitätsanalysen zum ersten Folgetherapie								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	10	6 (60,0)	16,1 [5,9; -]	10	6 (60,0)	9,0 [1,4; -]	0,68 [0,22; 2,14]	0,515

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

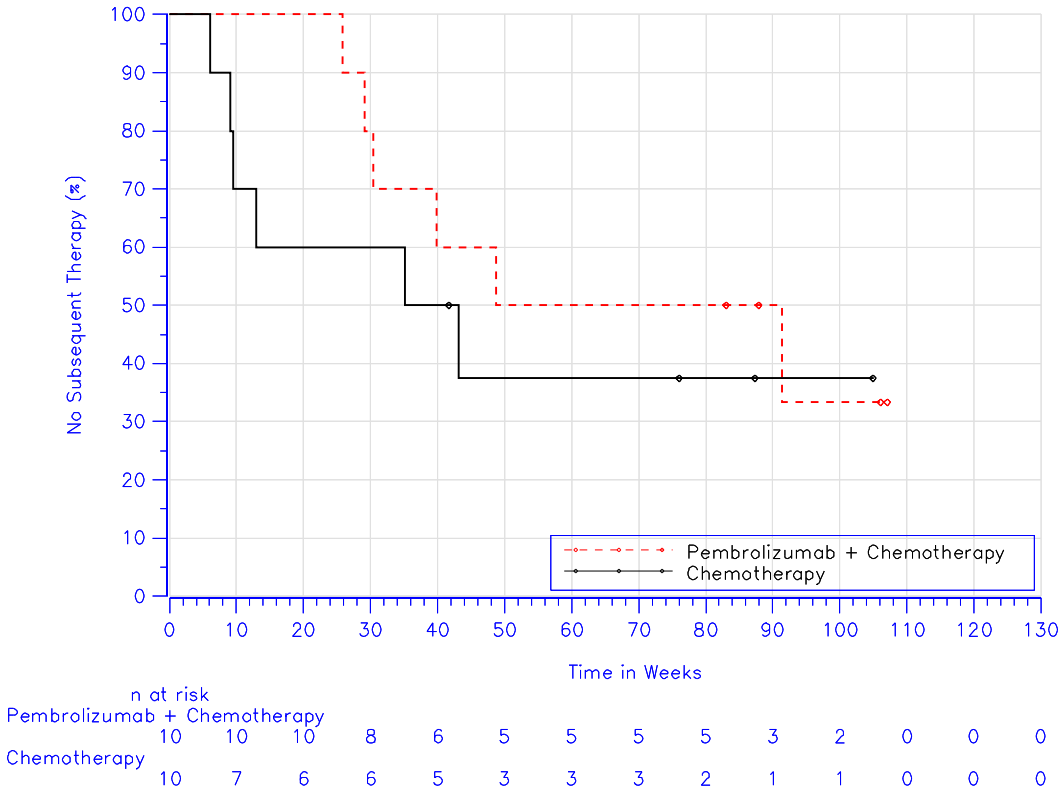
Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich in der Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % in der Studie KEYNOTE 021G kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,45; 95 %-KI: [0,16; 1,26]; p = 0,128) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit der Kombination aus Pembrolizumab und Pemetrexed und Platin-Chemotherapie behandelt wurden, bei 16,1 Monaten und bei Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 8,8 Monaten (Tabelle 4-203 und Abbildung 4-143).

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt dieses Ergebnis (HR: 0,68; 95 %-KI: [0,22; 2,14]; p = 0,515). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patienten, die mit der Kombination aus Pembrolizumab und Pemetrexed und Platin-Chemotherapie behandelt wurden, ebenfalls bei 16,1 Monaten und bei Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 9,0 Monaten (Tabelle 4-203 und Abbildung 4-144).



Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-143: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 021G für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 31. Mai 2017)



Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-144: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 021G für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 31. Mai 2017)

Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

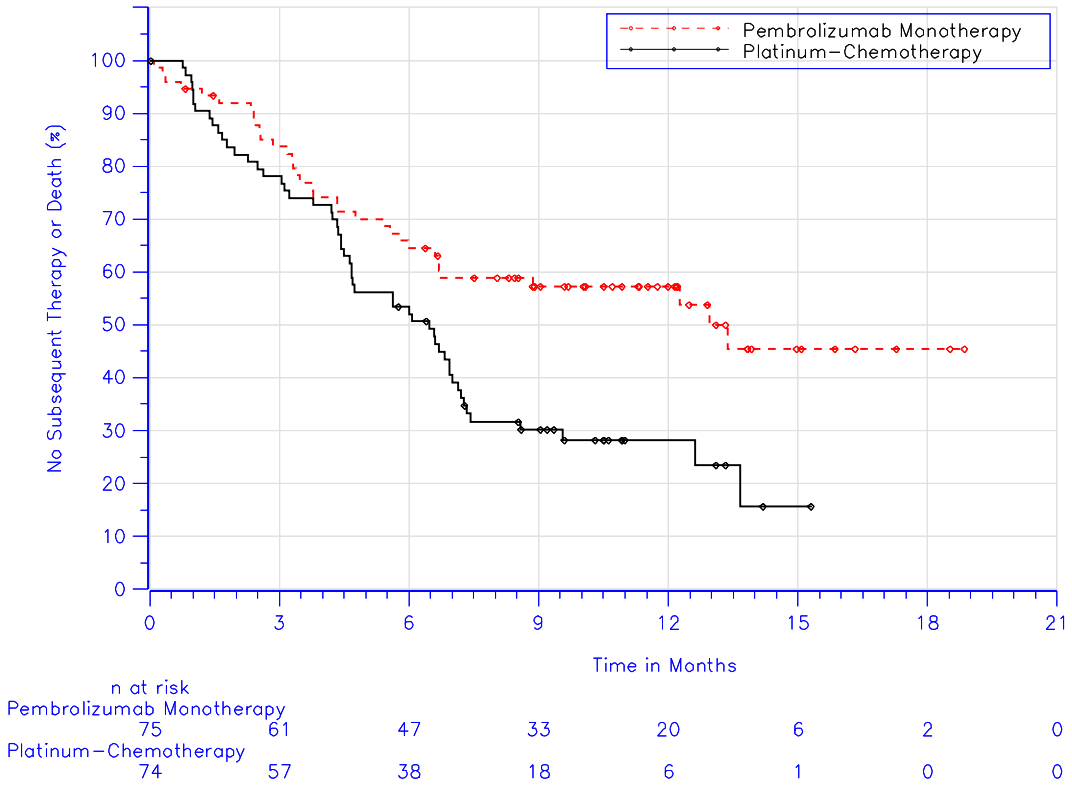
Studie: KEYNOTE 024[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Folgetherapie								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	75	34 (45,3)	12,9 [6,7; -]	74	53 (71,6)	6,5 [4,6; 7,1]	0,50 [0,32; 0,78]	0,002
Folgetherapie (Sensitivitätsanalyse)								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	75	20 (26,7)	Nicht erreicht [12,9; -]	74	39 (52,7)	6,9 [6,1; 9,6]	0,40 [0,23; 0,69]	< 0,001

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice.

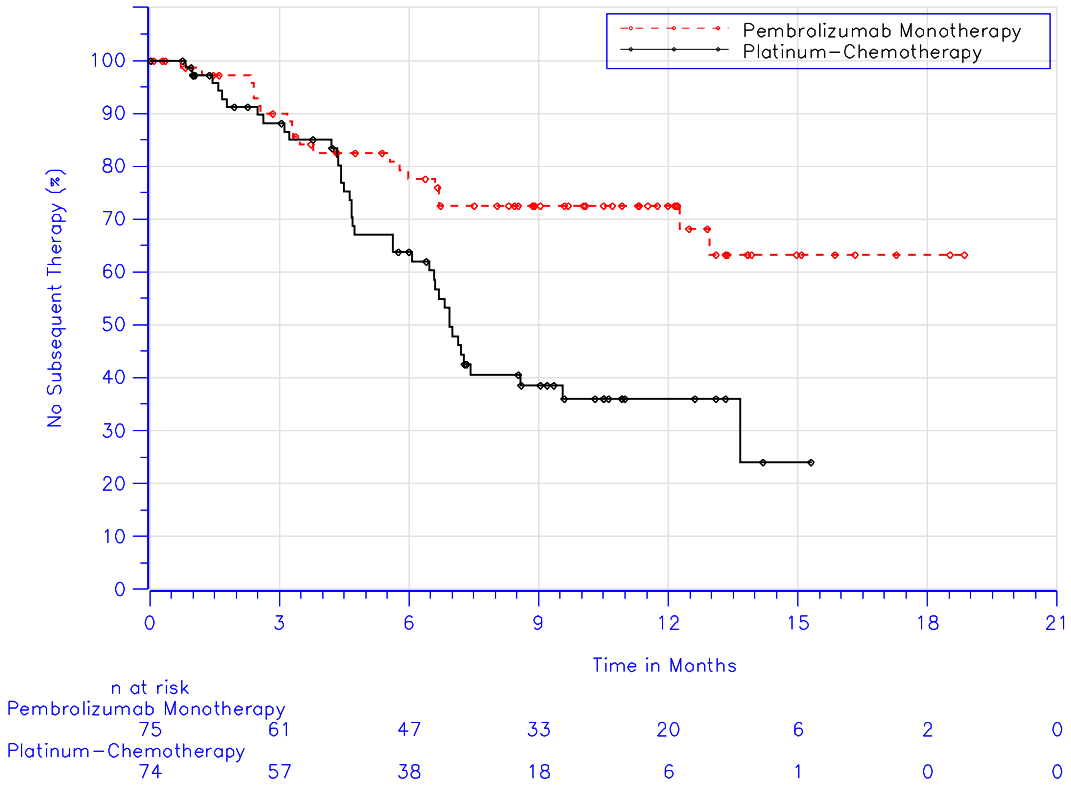
Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % in der Studie KEYNOTE 024 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Therapie mit Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,50; 95 %-KI: [0,32; 0,78]; p = 0,002) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten die mit Pembrolizumab-Monotherapie behandelt wurden bei 12,9 Monaten und bei Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 6,5 Monaten (Tabelle 4-204 und Abbildung 4-145).

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt dieses Ergebnis (HR: 0,40; 95 %-KI: [0,23; 0,69]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde für Patienten die mit Pembrolizumab-Monotherapie behandelt wurden, noch nicht erreicht und lag bei Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 6,9 Monaten (Tabelle 4-204 und Abbildung 4-146).



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-145: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 09. Mai 2016)



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-146: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 09. Mai 2016)

Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-205: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 042 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Studie: KEYNOTE 042[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	90	71 (78,9)	9,4 [7,4; 11,7]	86	68 (79,1)	7,6 [6,3; 8,8]	0,83 [0,59; 1,16]	0,273
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	90	38 (42,2)	16,6 [11,7; -]	86	42 (48,8)	10,2 [7,6; 18,5]	0,73 [0,46; 1,14]	0,164

a: Datenschnitt: 26. Februar 2018

b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Carboplatin/Pemetrexed

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

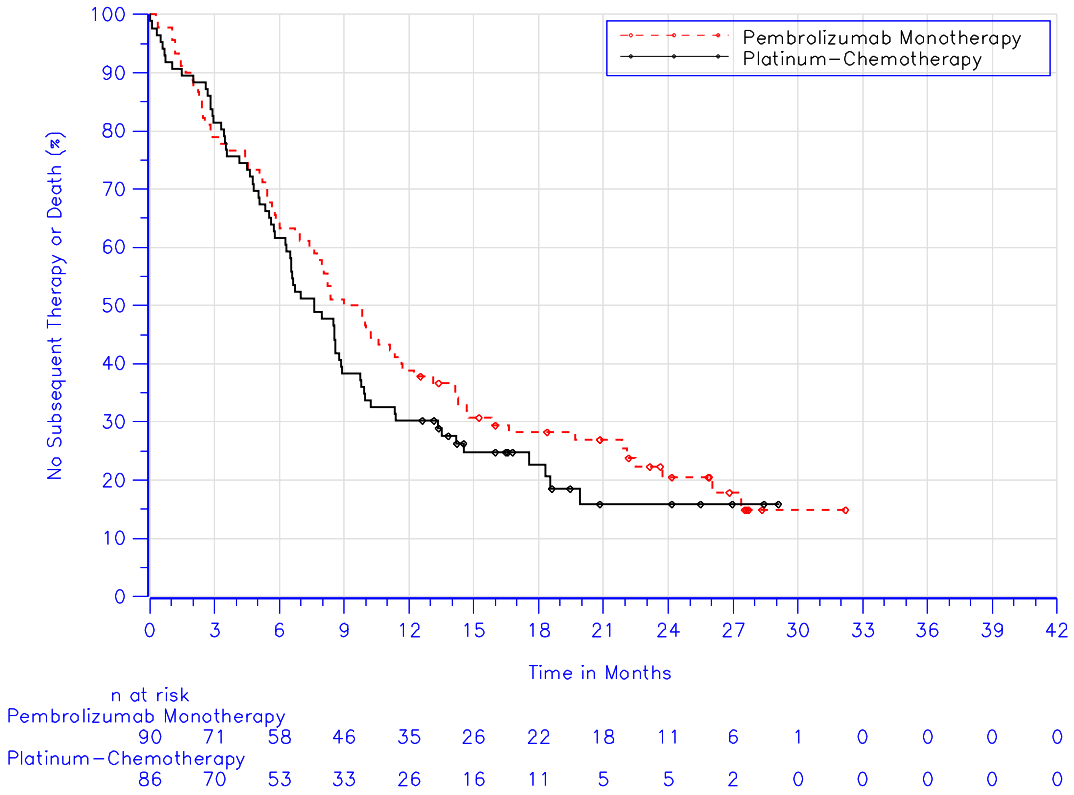
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

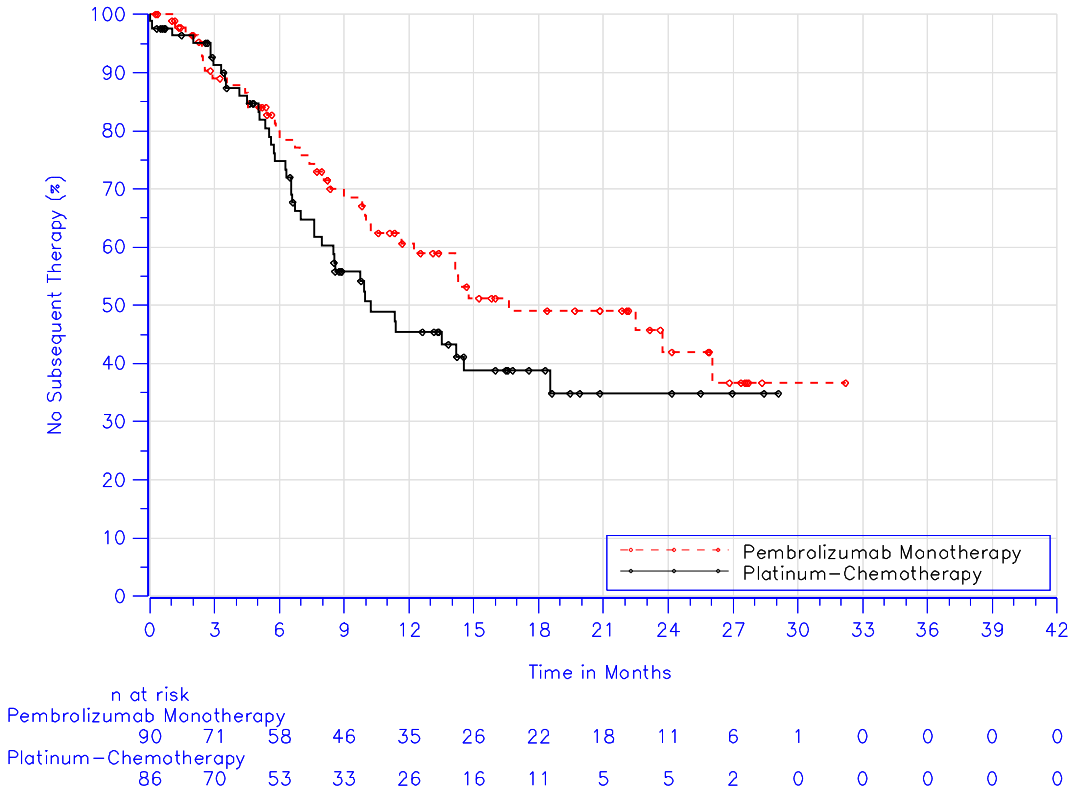
Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich in der Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % in der Studie KEYNOTE 042 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,83; 95 %-KI: [0,59; 1,16]; p = 0,273) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten die mit Pembrolizumab-Monotherapie behandelt wurden bei 9,4 Monaten und bei Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 7,6 Monaten (Tabelle 4-205 und Abbildung 4-147).

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt dieses Ergebnis (HR: 0,73; 95 %-KI: [0,46; 1,14]; p = 0,164). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patienten die mit Pembrolizumab-Monotherapie behandelt wurden, bei 16,6 Monaten und bei Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 10,2 Monaten (Tabelle 4-205 und Abbildung 4-147 bzw. Abbildung 4-148).



Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-147: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 042 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 26. Februar 2018)



Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-148: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 042 für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 26. Februar 2018)

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.

Tabelle 4-206: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus dem indirekten Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegen Pembrolizumab-Monotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042) für die TPC Survey Population mit einem TPS ≥ 50 %

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	95	41 (43,2)	18,0 [11,3;-]				50	39 (78,0)	6,8 [4,6;8,1]	0,35 [0,22;0,55]	0,52 [0,31;0,88]	0,015
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	105 (63,6)	10,3 [8,0;13,1]	160	121 (75,6)	6,7 [5,8;7,4]	0,67 [0,52;0,87]		

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024, sowie Carboplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042

b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189 und Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate, stratifiziert nach Studie (KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 189), sowie Behandlung, geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) als Kovariate, stratifiziert nach Studie (KEYNOTE 024 vs. KEYNOTE 042)

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042))

f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler

g: Datenschnitt: 31. Mai 2017

h: Datenschnitt: 08. November 2017

i: Datenschnitt: 09. Mai 2016

j: Datenschnitt: 26. Februar 2018

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Meta-Analyse zeigen für nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit PD-L1 TPS ≥50 % mit nicht plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,52 zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer Pembrolizumab-Monotherapie (Tabelle 4-206). Dieser Unterschied zwischen einer Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und der Pembrolizumab-Monotherapie ist statistisch signifikant (HR: 0,52; 95%-KI [0,31; 0,88]; p = 0,015). Der Anteil an Patienten mit einem Ereignis ist unter der Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie deutlich geringer (43,2 %) als unter der Monotherapie mit Pembrolizumab (63,6 %).

Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G hinsichtlich des Behandlungseffekts auf den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod vor (p = 0,556) (Abbildung 4-149).

Zwischen den beiden Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 liegt ein Hinweis auf eine Heterogenität hinsichtlich des Behandlungseffekts auf den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod vor (p = 0,037) (Abbildung 4-150).

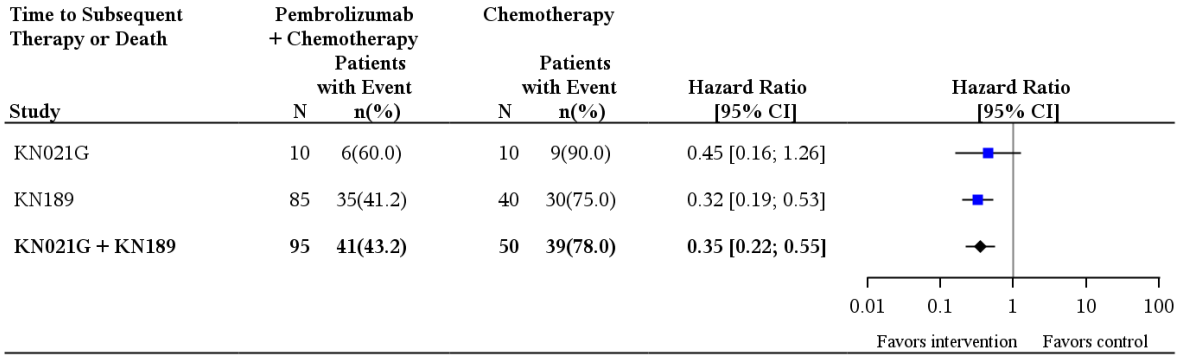
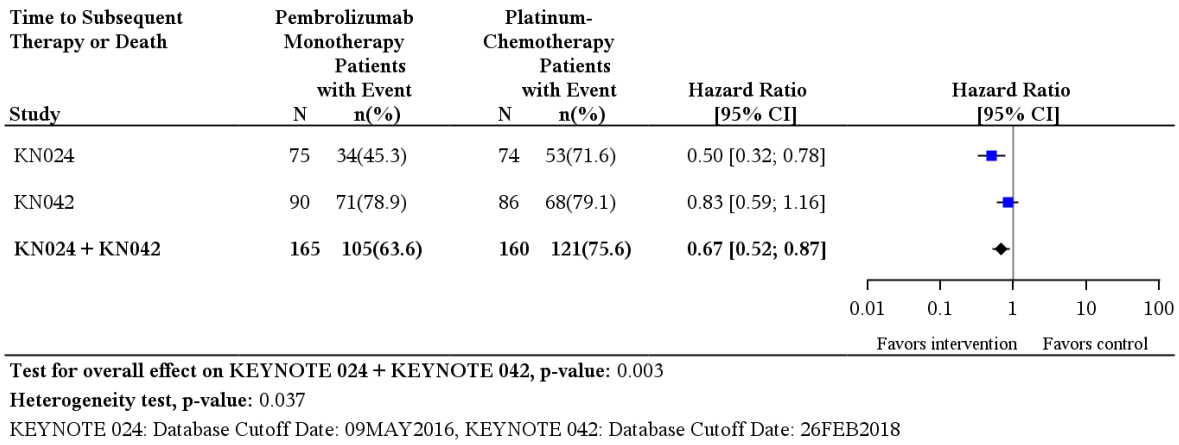


Abbildung 4-149: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod für die Population mit einem TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G



Test for overall effect on KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042, p-value: 0.003

Heterogeneity test, p-value: 0.037

KEYNOTE 024: Database Cutoff Date: 09MAY2016, KEYNOTE 042: Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-150: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod für die Population mit einem TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

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.

4.3.2.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – 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.**

Tabelle 4-207 Navigierbare Übersicht der auf Basis der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024 ausgewerteten Endpunkte der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC-QLQ-C30
KEYNOTE 189	Tabelle 4-211
KEYNOTE 024	Tabelle 4-212
ITC (KEYNOTE 189 vs. KEYNOTE 024)	Tabelle 4-213
ITC: Indirekter Vergleich	

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

Tabelle 4-208: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Vergleichstherapie
1	KEYNOTE 189	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin)
2	KEYNOTE 024	Pembrolizumab-Monotherapie	Platinbasierte Chemotherapie[a] (Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin)
a: Folgende platinbasierte Chemotherapien standen in der Studie KEYNOTE 024 als Option zur Verfügung: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel. Um eine Vergleichbarkeit des Brückenkomparators für den indirekten Vergleich herzustellen, sind aus diesen Kombinationschemotherapien jedoch nur die Kombinationen aus Cisplatin + Pemetrexed sowie Carboplatin + Pemetrexed in den indirekten Vergleich eingegangen.			

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

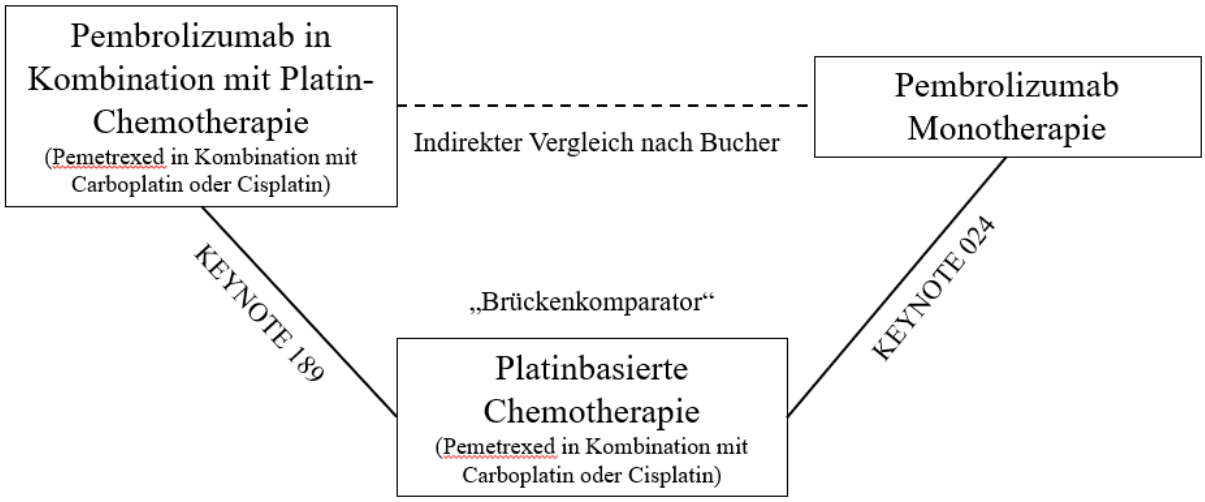


Abbildung 4-151: Evidenznetzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und Pembrolizumab-Monotherapie

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

Tabelle 4-209: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 189	Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird operationalisiert als die Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte. Zur Einschätzung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die 5 Funktionsskalen und die Skala zum Globalen Gesundheitsstatus des elektronischen EORTC QLQ-C30 Fragenbogens Version 3 herangezogen. Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert. Der EORTC QLQ-C30 wurde jeweils zur Baseline und zu Woche 3, 6, 9, 12, 21, 30, 39 und 48 sowie bei Therapieabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten zu Beginn ihrer Studienvisite die Fragebögen in einer in ihre Landessprache übersetzten, validierten Version selbstständig aus. Somit wird eine eventuelle Beeinflussung des Patienten durch Untersuchungsergebnisse oder durch das Studienpersonal vermieden. Der **EORTC QLQ-C30** umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum Globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö (Diarrhö) und finanzielle Schwierigkeiten. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung.

Studie	Operationalisierung
	Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (99) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (53). **Hauptanalyse:** Eine klinisch relevante Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ist definiert als eine Verschlechterung um 10 Punkte von Baseline bis zu einer nachfolgender PRO Erhebung. Die Zeit bis zum Eintreten einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als Zeit von Start der Studienmedikation bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung. Patienten mit einer fehlenden PRO Erhebung zu Baseline werden zensiert zum Zeitpunkt des Starts der Studienmedikation. Patienten, welche keine bestätigte klinisch relevante Verschlechterung hatten wurden zum Zeitpunkt der letzten PRO Erhebung oder zum Datenschnitt 08.November 2017 zensiert. **Nebenanalyse:** In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt, ergänzend zur oben aufgeführten Hauptanalyse, eine deskriptive Übersicht der einzelnen Symptomskalen und der visuellen Analogskala über die jeweiligen Erhebungszeitpunkte hinweg. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median, Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine longitudinale Darstellung der Mittelwerte (inkl. Standardfehler) über den Zeitverlauf für die Einzelstudien.
KEYNOTE 024	Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird operationalisiert als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zur Einschätzung der Lebensqualität werden die 5 Funktionsskalen und die Skala zum Globalen Gesundheitsstatus des elektronischen EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 herangezogen. Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 3, 6, 15, 24 und 33 sowie bei Therapieabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten zu Beginn ihrer Studienvisite die Fragebögen in einer in ihre Landessprache übersetzten, validierten Version selbstständig aus. Somit wird eine eventuelle Beeinflussung des Patienten durch Untersuchungsergebnisse oder durch das Studienpersonal vermieden. Der **EORTC QLQ-C30** umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum Globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion beschreiben die Funktionsskalen. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (=1) bis „ausgezeichnet“ (=7) reicht. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (99) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100

Studie	Operationalisierung
	angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den Globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (53). **Hauptanalyse:** Eine klinisch relevante Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ist definiert als eine Verschlechterung um 10 Punkte von Baseline bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung. Die Zeit bis zum Eintreten einer bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als Zeit von Start der Studienmedikation bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung. Patienten mit einer fehlenden PRO-Erhebung zu Baseline werden zensiert zum Zeitpunkt des Starts der Studienmedikation. Patienten, welche keine bestätigte klinisch relevante Verschlechterung hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung oder zum Datenschnitt 08.November 2017 zensiert. **Nebenanalyse:** In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt, ergänzend zur oben aufgeführten Hauptanalyse, eine deskriptive Übersicht der einzelnen Symptomskalen und der visuellen Analogskala über die jeweiligen Erhebungszeitpunkte hinweg. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median, Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine longitudinale Darstellung der Mittelwerte (inkl. Standardfehler) über den Zeitverlauf für die Einzelstudien.
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; FAS: Full Analysis Set; PRO: Patientenberichteter Endpunkt	

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist durch die grundsätzlich vergleichbaren Patientenpopulationen der Studien (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024) unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Fragestellungen der Studiendesigns und der Erhebung anhand klar definierter Kriterien gegeben.

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 4-210: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 189	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja[b]	niedrig
KEYNOTE 024	niedrig	nein	ja[a]	ja	ja[c]	hoch

a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine weitere Erhebung der patientenberichteten Endpunkte vorlag. Zusätzlich begründet sich die TPC Survey Population auf der Therapieentscheidung vor Randomisierung, so dass das ITT-Prinzip beibehalten wurde.

b:Aus der Studie KEYNOTE 189 wurde für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt.

c: Aus der Studie KEYNOTE 024 wurde für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed durch den Prüfarzt festgelegt wurde, herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt.

FAS: Full Analysis Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention to Treat; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

KEYNOTE 189

Die Studie KEYNOTE 189 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie und das Verzerrungspotential auf Studienebene ist als niedrig einzustufen. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)

Die Einschätzung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den verblindeten Patienten. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.11.2017 belief sich die Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen zu Woche 48 auf 67,6 % im Pembrolizumab-Arm und auf 50,0 % im Chemotherapie-Arm. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 ist dem Dossier beigelegt (96).

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns besteht lediglich ein geringfügiges Risiko der informativen Zensierung. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Für den indirekten Vergleich wird die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % auf Basis der TPC Survey Population dargestellt, die auf der Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin beruht. Da die Entscheidung der Prüfarzte vor Randomisierung abgefragt wurde, ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig zu betrachten.

KEYNOTE 024

Bei der Studie KEYNOTE 024 handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, deren Tumoren einen PD-L1 TPS ≥ 50 % aufweisen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 024 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Aus der Studie KEYNOTE 024 wurde für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % und mit einem nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed durch den Prüfarzt festgelegt wurde, herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt.

Die Rücklaufquoten betragen beim EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 09.05.2016 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zu Woche 42 76,5 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm und 64,7 % im Chemotherapie-Arm. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS ist dem Dossier beigelegt (96).

Somit kann generell eine informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden. Trotz Verwendung geeigneter Analysemethoden wird daher das Verzerrungspotential für die Auswertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils als hoch eingestuft.

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

In der Studie KEYNOTE 189 sowie in der Studie KEYNOTE 024 wurden für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität Analysen der Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte und longitudinale Analysen im Zeitverlauf durchgeführt, die im Folgenden dargestellt werden. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der primären Analyse (Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung).

Ergebnisse für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-211: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]
EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	82	44 (53,7)	4,9 [2,2; 12,2]	38	20 (52,6)	3,0 [0,8; 8,3]	0,74 [0,43; 1,26]	0,263
Körperliche Funktion	82	42 (51,2)	5,8 [2,6; 11,6]	38	20 (52,6)	2,8 [1,4; 4,9]	0,67 [0,39; 1,16]	0,150
Rollenfunktion	82	45 (54,9)	4,8 [1,6; 8,1]	38	18 (47,4)	2,8 [1,4; 8,3]	0,90 [0,52; 1,58]	0,716
Emotionale Funktion	82	27 (32,9)	Nicht erreicht [7,9; -]	38	12 (31,6)	6,9 [3,0; -]	0,70 [0,35; 1,41]	0,315
Kognitive Funktion	82	39 (47,6)	9,5 [3,0; 13,8]	38	22 (57,9)	2,0 [0,7; 2,8]	0,36 [0,20; 0,63]	< 0,001
Soziale Funktion	82	48 (58,5)	2,3 [1,4; 6,9]	38	19 (50,0)	2,3 [1,4; 6,6]	0,97 [0,57; 1,68]	0,927

a: Datenschnitt: 08. November 2017

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

d: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Abnahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert

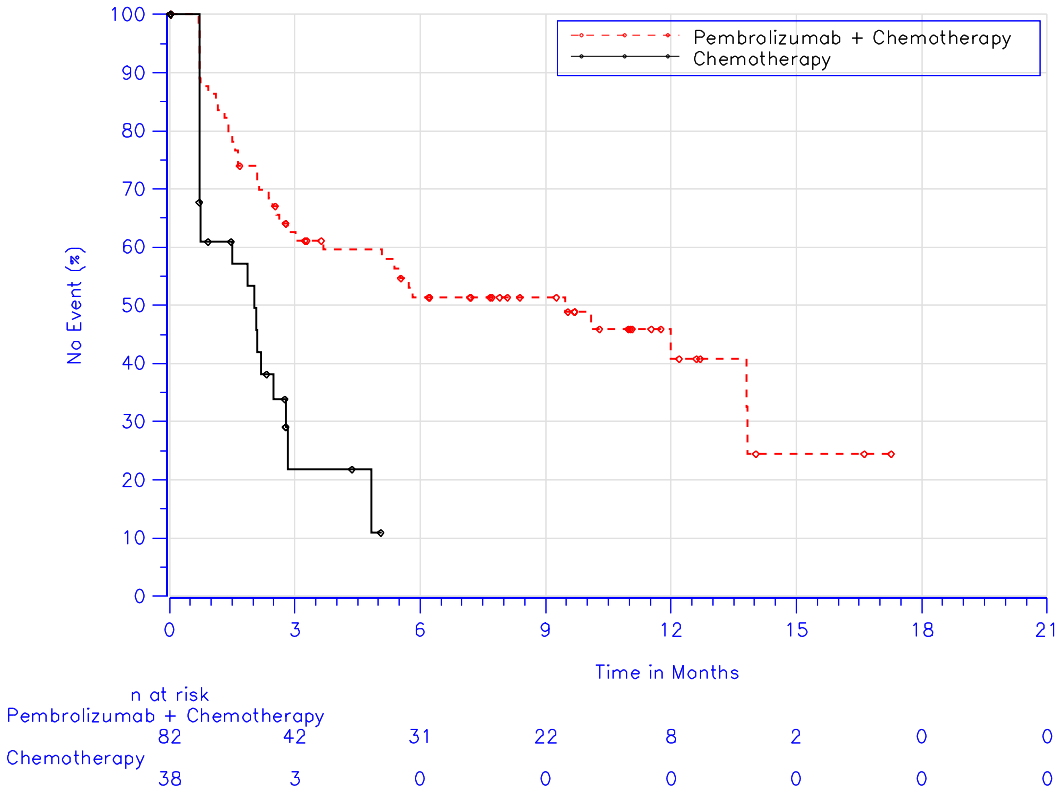
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)

g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % in der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ C30 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,36; 95 %-KI: [0,20; 0,63]; p < 0,001) hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (Tabelle 4-211 und Abbildung 4-152). Ansonsten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 identifiziert.



Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-152: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 08. November 2017)

Ergebnisse für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-212: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Studie: KEYNOTE 024[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis[d] n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[f] [95 %-KI]	p-Wert[f,g]
EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	73	29 (39,7)	Nicht erreicht [1,4; -]	72	38 (52,8)	3,7 [1,8; 7,8]	0,70 [0,43; 1,14]	0,148
Körperliche Funktion	73	36 (49,3)	7,6 [1,5; 11,0]	72	45 (62,5)	2,1 [1,4; 3,7]	0,58 [0,37; 0,91]	0,018
Rollenfunktion	73	27 (37,0)	Nicht erreicht [3,5; -]	72	38 (52,8)	4,5 [2,1; 6,7]	0,60 [0,36; 0,99]	0,045
Emotionale Funktion	73	19 (26,0)	Nicht erreicht [11,8; -]	72	25 (34,7)	10,7 [4,6; -]	0,60 [0,33; 1,11]	0,102
Kognitive Funktion	73	29 (39,7)	Nicht erreicht [3,5; -]	72	35 (48,6)	3,7 [2,4; 5,7]	0,74 [0,45; 1,21]	0,229
Soziale Funktion	73	22 (30,1)	Nicht erreicht [9,2; -]	72	40 (55,6)	3,0 [1,4; 4,6]	0,40 [0,24; 0,69]	< 0,001

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Abnahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert

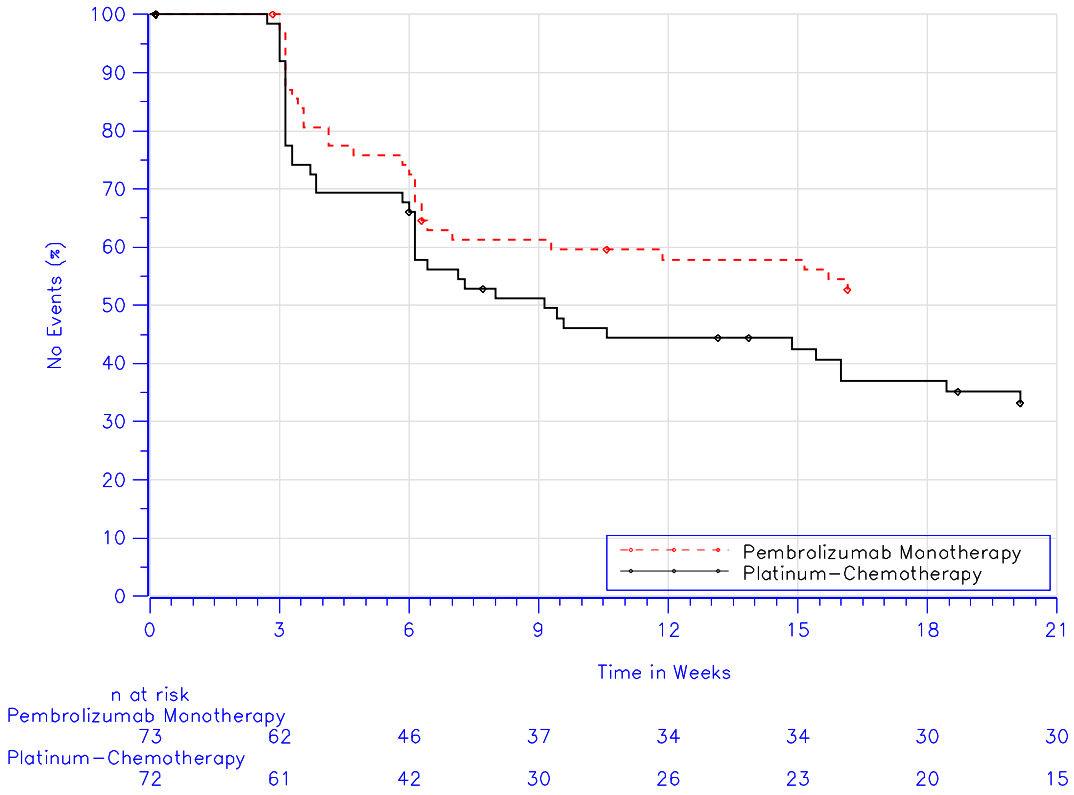
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)

g: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

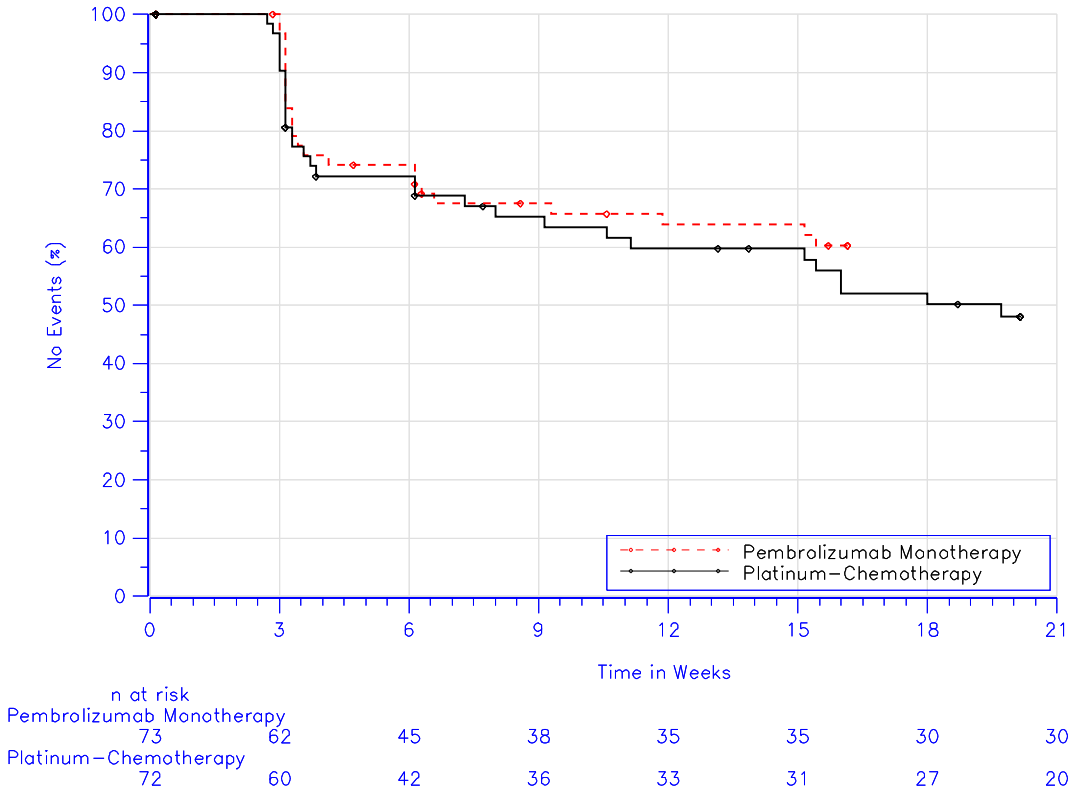
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; TPC: Treatment of Physician's Choice

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % in der Funktionsskala Körperliche Funktion (HR: 0,58; 95 %-KI: [0,37; 0,91]; p = 0,018), Rollenfunktion (HR: 0,60; 95 %-KI: [0,36; 0,99]; p = 0,045) und Soziale Funktion (HR: 0,40; 95 %-KI: [0,24; 0,69]; p < 0,001) des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Therapie mit Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (Tabelle 4-212 und Abbildung 4-153 bis Abbildung 4-155). Ansonsten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 identifiziert.



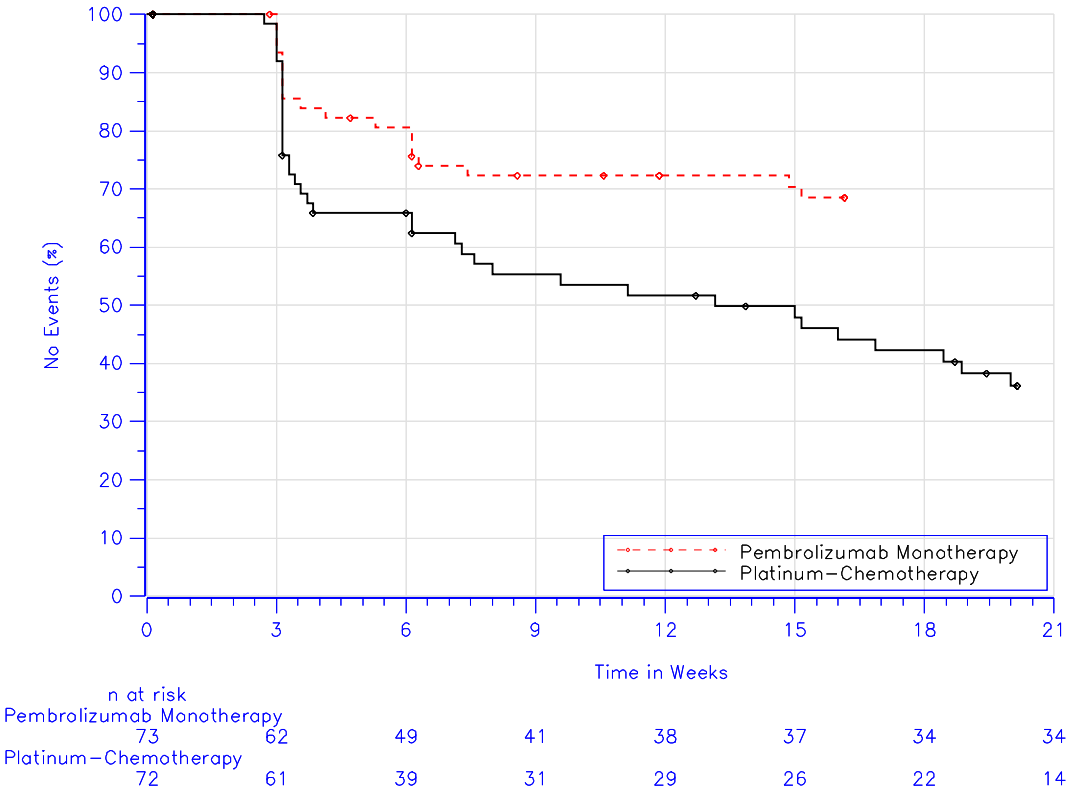
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-153: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 09. Mai 2016)



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-154: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 09. Mai 2016)



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-155: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 09. Mai 2016)

Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 des indirekten Vergleichs der Studie KEYNOTE 189 vs. KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-213 Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für den indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 189 vs. KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]
Globaler Gesundheitsstatus												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	44 (53,7)	4,9 [2,2;12,2]				38	20 (52,6)	3,0 [0,8;8,3]	0,74 [0,43;1,26]	1,06 [0,51;2,18]	0,881
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	29 (39,7)	Nicht erreicht [1,4;-]	72	38 (52,8)	3,7 [1,8;7,8]	0,70 [0,43;1,14]		
Körperliche Funktion												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	42 (51,2)	5,8 [2,6;11,6]				38	20 (52,6)	2,8 [1,4;4,9]	0,67 [0,39;1,16]	1,15 [0,57;2,33]	0,701
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	36 (49,3)	7,6 [1,5;11,0]	72	45 (62,5)	2,1 [1,4;3,7]	0,58 [0,37;0,91]		
Rollenfunktion												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	45 (54,9)	4,8 [1,6;8,1]				38	18 (47,4)	2,8 [1,4;8,3]	0,90 [0,52;1,58]	1,51 [0,71;3,19]	0,285
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	27 (37,0)	Nicht erreicht [3,5;-]	72	38 (52,8)	4,5 [2,1;6,7]	0,60 [0,36;0,99]		
Emotionale Funktion												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	27 (32,9)	Nicht erreicht [7,9;-]				38	12 (31,6)	6,9 [3,0;-]	0,70 [0,35;1,41]	1,16 [0,46;2,93]	0,754
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	19 (26,0)	Nicht erreicht [11,8;-]	72	25 (34,7)	10,7 [4,6;-]	0,60 [0,33;1,11]		

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]
Kognitive Funktion												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	39 (47,6)	9,5 [3,0;13,8]				38	22 (57,9)	2,0 [0,7;2,8]	0,36 [0,20;0,63]	0,49	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	29 (39,7)	Nicht erreicht [3,5;-]	72	35 (48,6)	3,7 [2,4;5,7]	0,74 [0,45;1,21]	[0,23;1,04]	0,063
Soziale Funktion												
Studie: KEYNOTE 189[g]	82	48 (58,5)	2,3 [1,4;6,9]				38	19 (50,0)	2,3 [1,4;6,6]	0,97 [0,57;1,68]	2,41	
Studie: KEYNOTE 024[h]				73	22 (30,1)	Nicht erreicht [9,2;-]	72	40 (55,6)	3,0 [1,4;4,6]	0,40 [0,24;0,69]	[1,13;5,16]	0,023

a: platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024

b: Number of patients: Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 189 und Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate, für die Studie KEYNOTE 189, sowie Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) für Studie KEYNOTE 024

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024))

f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler

g: Datenschnitt: 08. November 2017

h: Datenschnitt: 09. Mai 2016

ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD.L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Ergebnisse ITC

Deskriptive Übersicht der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf aus der Studie KEYNOTE 189

Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4-214: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] Nc = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] Nc = 38
Baseline		
Nd	77	33
Mittelwert (SD)	64,1 (22,5)	59,8 (22,5)
Median	66,7	66,7
Min, Max	8,3;100	16,7;100
Woche 3		
Nd	70	34
Mittelwert (SD)	70,8 (19,1)	56,6 (18,3)
Median	70,8	58,3
Min, Max	16,7;100	16,7;91,7
Woche 6		
Nd	73	30
Mittelwert (SD)	67,6 (21,1)	61,4 (16,7)
Median	66,7	62,5
Min, Max	0;100	16,7;83,3
Woche 9		
Nd	65	27
Mittelwert (SD)	66,4 (20,6)	60,2 (17,2)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	16,7;83,3
Woche 12		
Nd	74	30
Mittelwert (SD)	65,5 (22,2)	57,8 (20,6)
Median	66,7	62,5
Min, Max	0;100	16,7;100
Woche 21		
Nd	51	18
Mittelwert (SD)	65,5 (22,4)	61,6 (25,9)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 30		
Nd	53	14
Mittelwert (SD)	73,7 (16,5)	59,5 (19)
Median	75	62,5
Min, Max	25;100	16,7;83,3

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Woche 39		
N[d]	40	6
Mittelwert (SD)	69,4 (17,9)	56,9 (22,6)
Median	70,8	62,5
Min, Max	33,3;100	16,7;83,3
Woche 48		
N[d]	25	4
Mittelwert (SD)	71 (21,8)	60,4 (15,8)
Median	75	54,2
Min, Max	0;100	50;83,3

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

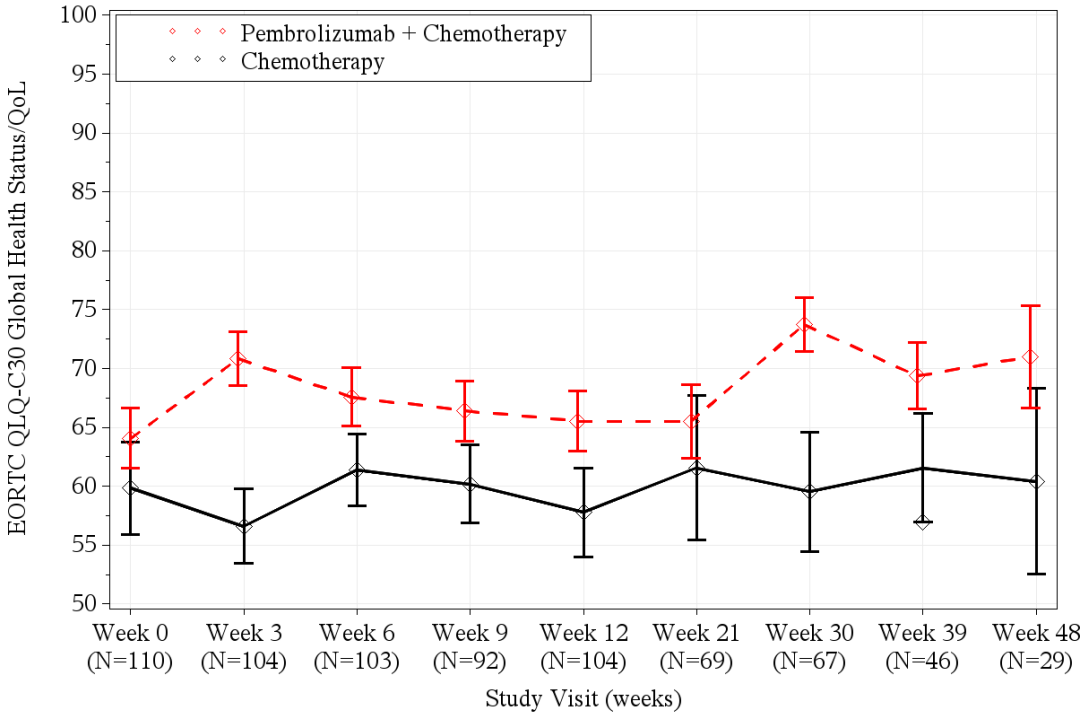


Abbildung 4-156: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigen für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter

Chemotherapie geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-214 und Abbildung 4-156). Die Kurve für die Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus liegt unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie immer oberhalb der Kurve unter platinbasierter Chemotherapie. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4-215: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Baseline		
N[d]	77	33
Mittelwert (SD)	76,3 (22,4)	72,5 (19,5)
Median	86,7	80
Min, Max	6,7;100	20;100
Woche 3		
N[d]	70	34
Mittelwert (SD)	77,2 (21,1)	72 (16,1)
Median	83,3	70
Min, Max	20;100	40;100
Woche 6		
N[d]	73	30
Mittelwert (SD)	77,2 (18,7)	77,1 (14,5)
Median	80	80
Min, Max	13,3;100	46,7;100
Woche 9		
N[d]	65	27
Mittelwert (SD)	77,5 (19,6)	75,8 (15,5)
Median	80	80
Min, Max	20;100	33,3;100
Woche 12		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	77,5 (18,8)	75,8 (17,7)
Median	80	80
Min, Max	20;100	20;100
Woche 21		
N[d]	51	18
Mittelwert (SD)	74,5 (22,7)	74,8 (23,2)
Median	80	80
Min, Max	13,3;100	6,7;100
Woche 30		
N[d]	53	14
Mittelwert (SD)	80,4 (18,6)	73,3 (18,3)
Median	86,7	73,3
Min, Max	26,7;100	26,7;93,3
Woche 39		
N[d]	40	6
Mittelwert (SD)	80 (20,9)	80 (6)
Median	86,7	80
Min, Max	20;100	73,3;86,7
Woche 48		
N[d]	25	4
Mittelwert (SD)	82,4 (19,4)	78,3 (12,6)
Median	86,7	83,3
Min, Max	13,3;100	60;86,7

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

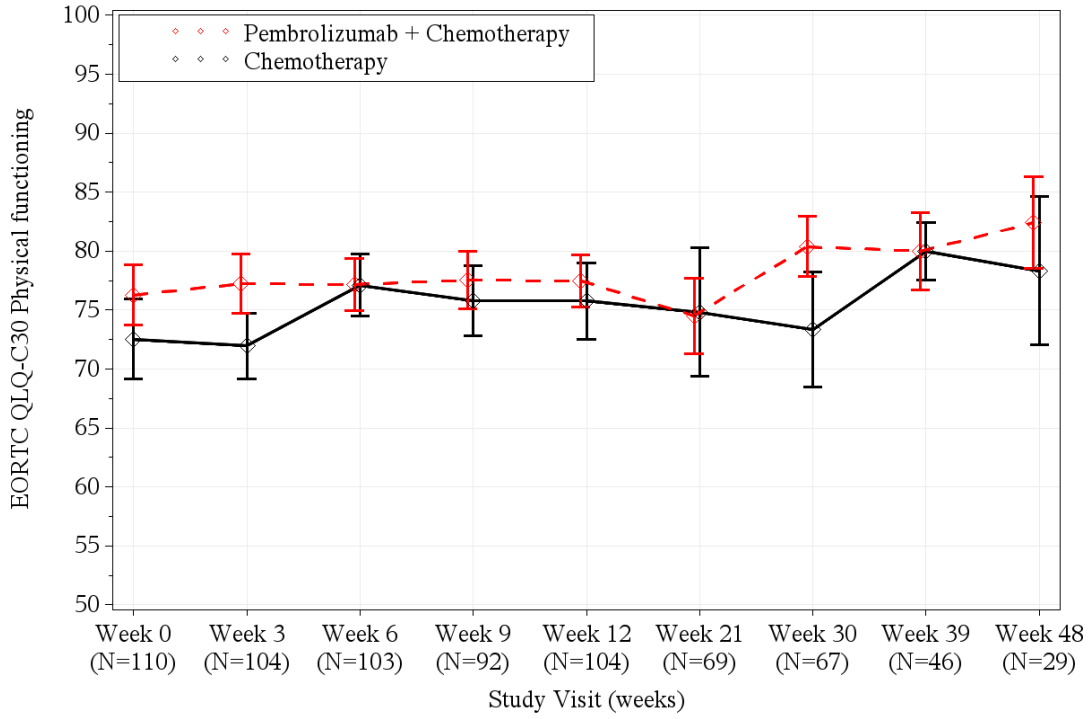


Abbildung 4-157: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigen für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-215 und Abbildung 4-157). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-216: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Baseline		
N[d]	77	33
Mittelwert (SD)	71,2 (29,4)	64,1 (29,2)
Median	83,3	66,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	70	34
Mittelwert (SD)	72,9 (26)	61,8 (24,5)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	73	30
Mittelwert (SD)	71,9 (24,2)	70 (22,5)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	33,3;100
Woche 9		
N[d]	65	27
Mittelwert (SD)	67,7 (27,5)	65,4 (27,7)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	72,1 (24,4)	63,3 (29,2)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 21		
N[d]	51	18
Mittelwert (SD)	69,3 (26,1)	69,4 (26,4)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 30		
N[d]	53	14
Mittelwert (SD)	73,6 (23,7)	57,1 (29)
Median	66,7	66,7
Min, Max	16,7;100	0;100
Woche 39		
N[d]	40	6
Mittelwert (SD)	72,9 (29,2)	61,1 (17,2)
Median	83,3	66,7
Min, Max	0;100	33,3;83,3
Woche 48		
N[d]	25	4
Mittelwert (SD)	80 (24,5)	54,2 (16)
Median	83,3	58,3
Min, Max	0;100	33,3;66,7

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

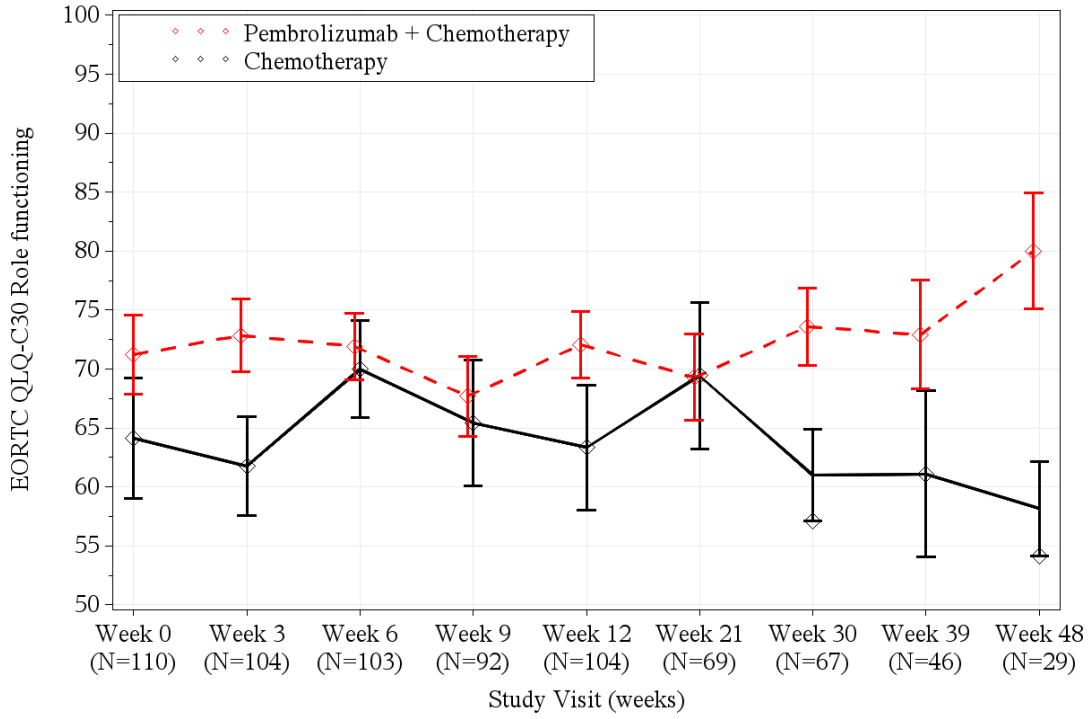


Abbildung 4-158: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigen für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-216 und Abbildung 4-158). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-217: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Baseline		
N[d]	77	33
Mittelwert (SD)	73,4 (22)	69,9 (22,5)
Median	75	75
Min, Max	0;100	8,3;100
Woche 3		
N[d]	70	34
Mittelwert (SD)	83,5 (15,8)	74,3 (19,8)
Median	91,7	75
Min, Max	50;100	25;100
Woche 6		
N[d]	73	30
Mittelwert (SD)	80,9 (15,4)	77,2 (21,3)
Median	83,3	75
Min, Max	25;100	16,7;100
Woche 9		
N[d]	65	27
Mittelwert (SD)	81,9 (17,3)	74,7 (23,5)
Median	83,3	75
Min, Max	25;100	8,3;100
Woche 12		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	82,3 (15,7)	76,9 (18,8)
Median	83,3	83,3
Min, Max	50;100	33,3;100
Woche 21		
N[d]	51	18
Mittelwert (SD)	82,8 (17,7)	72,7 (29,5)
Median	83,3	83,3
Min, Max	25;100	16,7;100
Woche 30		
N[d]	53	14
Mittelwert (SD)	85,7 (15,5)	71,4 (25,7)
Median	91,7	75
Min, Max	41,7;100	8,3;100
Woche 39		
N[d]	40	6
Mittelwert (SD)	84,8 (13,7)	62,5 (13,7)
Median	91,7	62,5
Min, Max	50;100	41,7;83,3
Woche 48		
N[d]	25	4
Mittelwert (SD)	85 (16)	81,3 (18,5)
Median	91,7	83,3
Min, Max	41,7;100	58,3;100

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] Nc = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] Nc = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

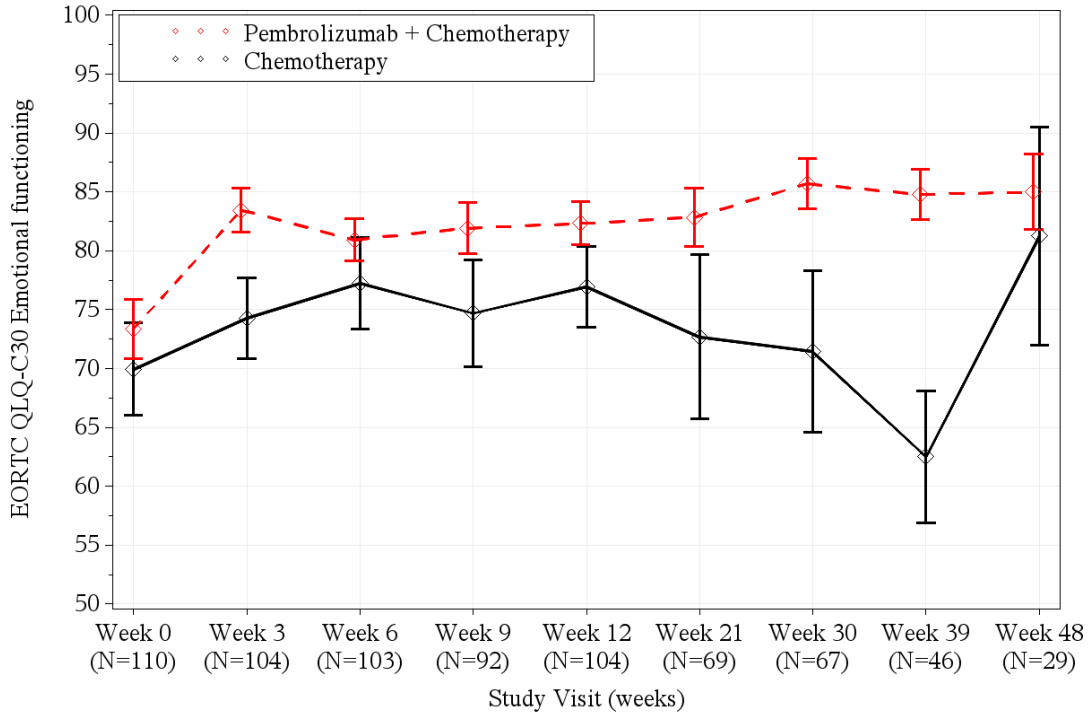


Abbildung 4-159: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigen für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie über den Verlauf hinweg unterscheiden (Tabelle 4-217 und Abbildung 4-159). Die Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion liegt unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie stets oberhalb der Kurve unter platinbasierter Chemotherapie. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4-218: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Baseline		
N[d]	77	33
Mittelwert (SD)	90,7 (16,8)	80,8 (26,4)
Median	100	83,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	70	34
Mittelwert (SD)	92,1 (12,9)	79,4 (18,4)
Median	100	83,3
Min, Max	50;100	33,3;100
Woche 6		
N[d]	73	30
Mittelwert (SD)	87,9 (18,3)	85,6 (18,9)
Median	100	100
Min, Max	33,3;100	33,3;100
Woche 9		
N[d]	65	27
Mittelwert (SD)	89,5 (14,9)	79 (19,4)
Median	100	83,3
Min, Max	33,3;100	33,3;100
Woche 12		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	86,9 (16,8)	78,9 (21,9)
Median	100	83,3
Min, Max	33,3;100	16,7;100
Woche 21		
N[d]	51	18
Mittelwert (SD)	87,3 (17,2)	82,4 (23,2)
Median	100	83,3
Min, Max	33,3;100	16,7;100
Woche 30		
N[d]	53	14
Mittelwert (SD)	88,4 (15,2)	78,6 (28,1)
Median	100	91,7
Min, Max	50;100	16,7;100
Woche 39		
N[d]	40	6
Mittelwert (SD)	89,6 (14,9)	75 (17,5)
Median	100	75
Min, Max	33,3;100	50;100
Woche 48		
N[d]	25	4
Mittelwert (SD)	90,7 (16)	79,2 (16)
Median	100	75
Min, Max	50;100	66,7;100

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

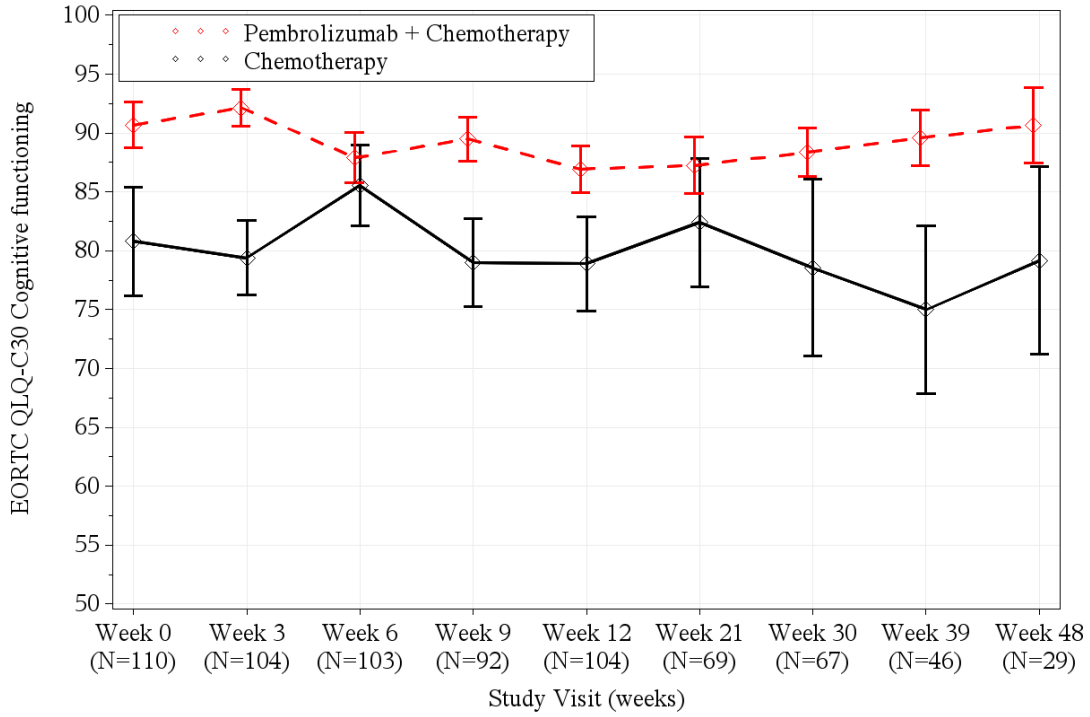


Abbildung 4-160: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigen für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-218 und Abbildung 4-160). Die Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion liegt unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie immer oberhalb der Kurve von platinbasierter Chemotherapie. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4-219: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38
Baseline		
N[d]	77	33
Mittelwert (SD)	80,1 (24)	70,7 (26,4)
Median	83,3	83,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	70	34
Mittelwert (SD)	81,9 (23,2)	70,6 (20,1)
Median	91,7	66,7
Min, Max	16,7;100	33,3;100
Woche 6		
N[d]	73	30
Mittelwert (SD)	78,8 (23,4)	76,7 (21,7)
Median	83,3	83,3
Min, Max	0;100	33,3;100
Woche 9		
N[d]	65	27
Mittelwert (SD)	77,2 (22,2)	71,6 (22,1)
Median	83,3	66,7
Min, Max	16,7;100	16,7;100
Woche 12		
N[d]	74	30
Mittelwert (SD)	78,6 (22,5)	75,6 (21,3)
Median	83,3	75
Min, Max	16,7;100	33,3;100
Woche 21		
N[d]	51	18
Mittelwert (SD)	77,5 (24)	73,1 (26,3)
Median	83,3	75
Min, Max	16,7;100	16,7;100
Woche 30		
N[d]	53	14
Mittelwert (SD)	79,9 (26,4)	67,9 (31)
Median	100	66,7
Min, Max	16,7;100	0;100
Woche 39		
N[d]	40	6
Mittelwert (SD)	77,1 (28,2)	69,4 (24,5)
Median	83,3	75
Min, Max	0;100	33,3;100
Woche 48		
N[d]	25	4
Mittelwert (SD)	83,3 (19,2)	66,7 (13,6)
Median	83,3	66,7
Min, Max	33,3;100	50;83,3

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 189[a]	
	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] N[c] = 82	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 38

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

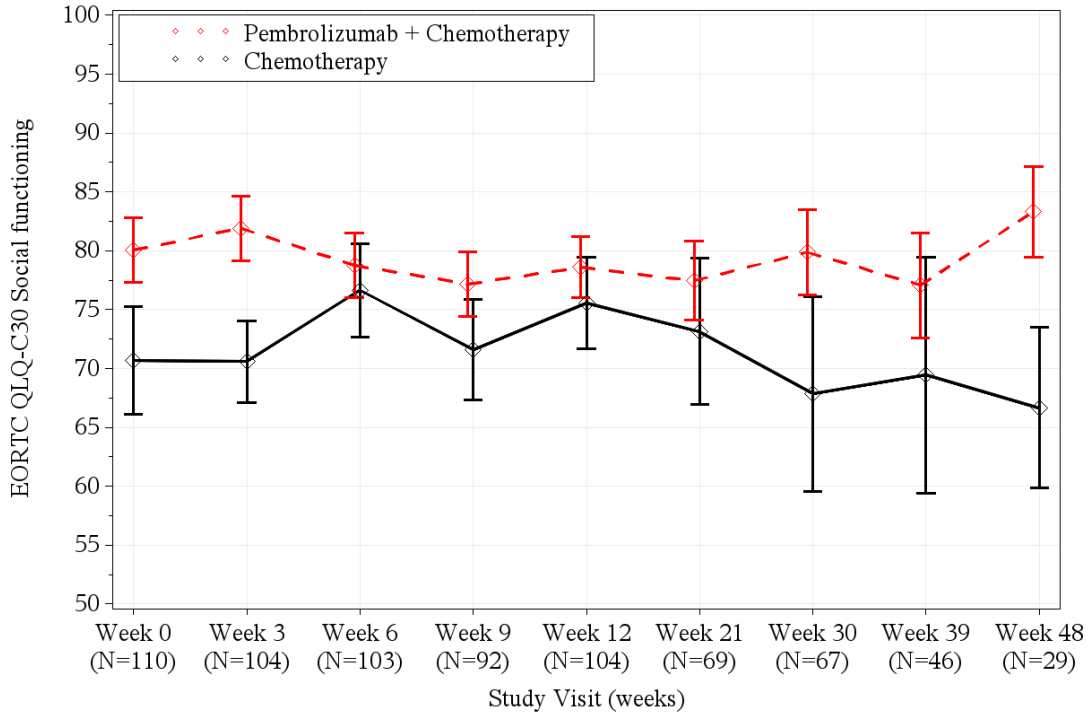


Abbildung 4-161: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 189 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 189 in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigen für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-219 und Abbildung 4-161). Die Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion liegt unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zu jedem Erhebungszeitpunkt oberhalb der Kurve unter platinbasierter Chemotherapie. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Deskriptive Übersicht der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf aus der Studie KEYNOTE 024

Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4-220: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	67
Mittelwert (SD)	59,9 (24,7)	61,7 (21,5)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	16,7;100
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	65 (25,6)	63,6 (25,4)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	65,4 (22)	65,7 (19,7)
Median	66,7	66,7
Min, Max	8,3;100	16,7;100
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	70,2 (22,1)	66,5 (20,2)
Median	66,7	66,7
Min, Max	16,7;100	0;100
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	73,4 (19)	62 (20,8)
Median	75	66,7
Min, Max	33,3;100	16,7;100
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	72,3 (23,9)	67 (20,6)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	16,7;100
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	71,2 (23,1)	66,7 (24,4)
Median	66,7	75
Min, Max	16,7;100	0;83,3

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

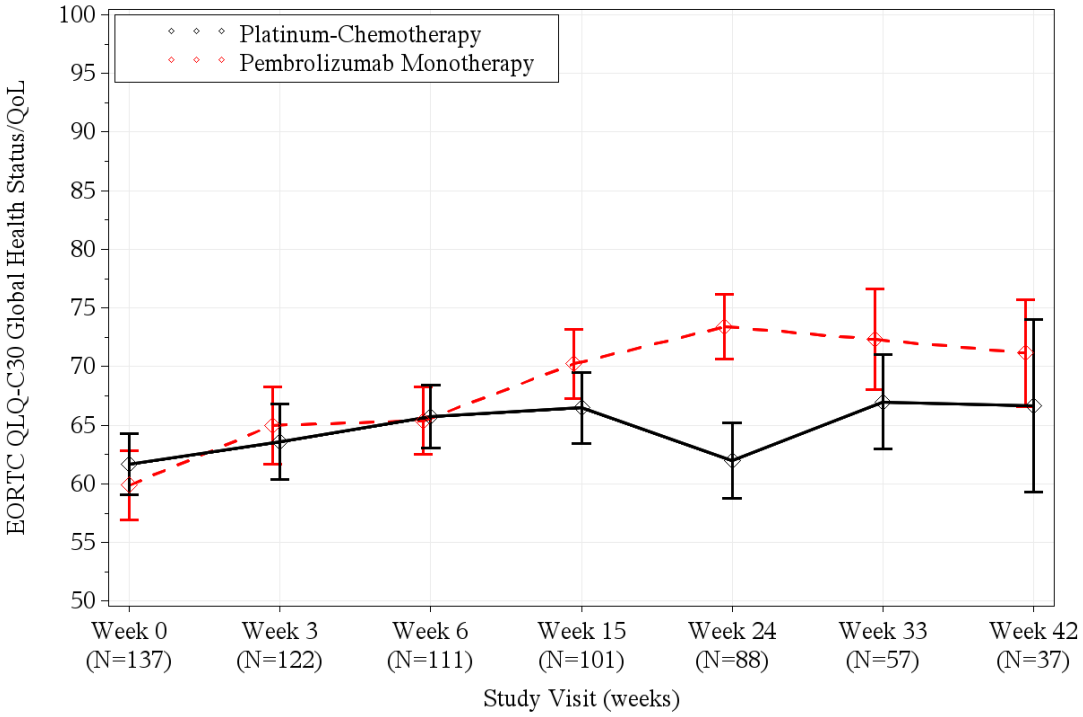


Abbildung 4-162: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-220 und Abbildung 4-162). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4-221: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	**Studie: KEYNOTE 024[a]**	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	67
Mittelwert (SD)	73,2 (24,3)	76,6 (19,1)
Median	80	80
Min, Max	0;100	26,7;100

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	72,8 (25,4)	70,8 (25,2)
Median	80	73,3
Min, Max	6,7;100	0;100
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	76,8 (23,1)	73,7 (21,7)
Median	80	80
Min, Max	0;100	6,7;100
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	79,9 (22,4)	76,7 (21,3)
Median	86,7	80
Min, Max	0;100	6,7;100
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	82,1 (18,8)	69,4 (23,3)
Median	86,7	73,3
Min, Max	20;100	20;100
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	81,7 (21,6)	73,6 (22,9)
Median	86,7	73,3
Min, Max	20;100	26,7;100
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	79,5 (25,6)	71,5 (32,1)
Median	90	86,7
Min, Max	13,3;100	0;100

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

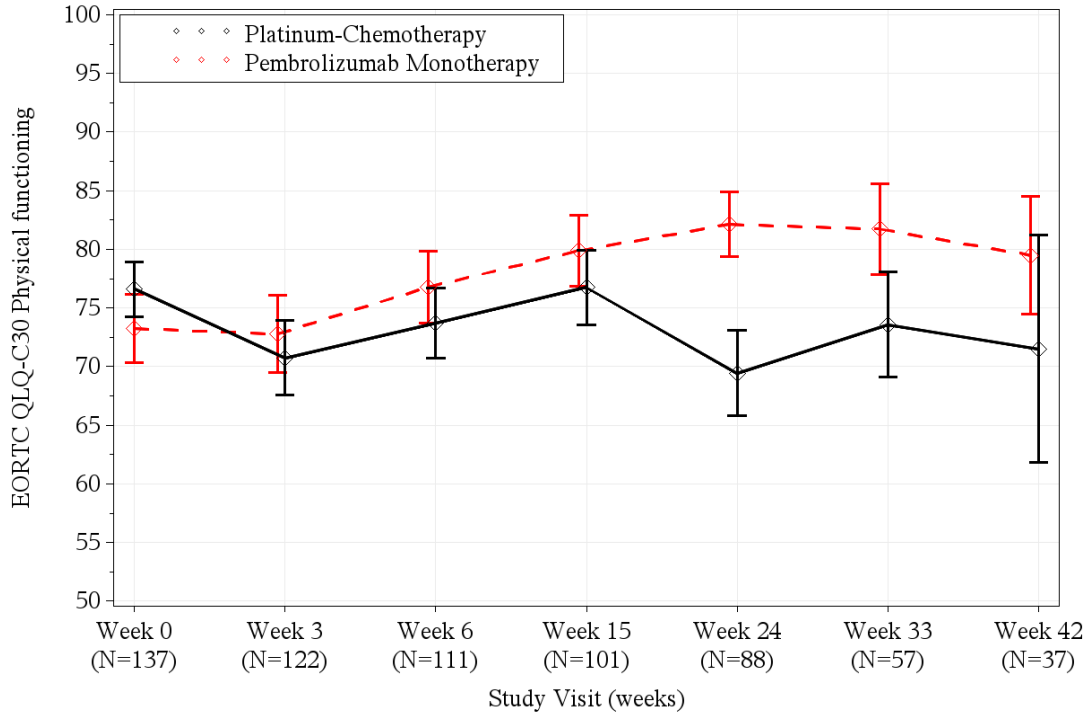


Abbildung 4-163: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie leicht unterscheiden (Tabelle 4-221 und Abbildung 4-163). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-222: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	67
Mittelwert (SD)	62,4 (35,5)	67,7 (30,1)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	66,7 (30,8)	66,9 (30,6)
Median	66,7	66,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	75,9 (29,6)	69,5 (32,8)
Median	83,3	83,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	76,2 (31)	72,6 (29,1)
Median	91,7	83,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	80,5 (23,4)	64,2 (32,6)
Median	83,3	66,7
Min, Max	33,3;100	0;100
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	80,1 (29,3)	72,4 (32,6)
Median	100	75
Min, Max	0;100	0;100
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	74,4 (33,1)	69,7 (26,7)
Median	100	66,7
Min, Max	0;100	0;100

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

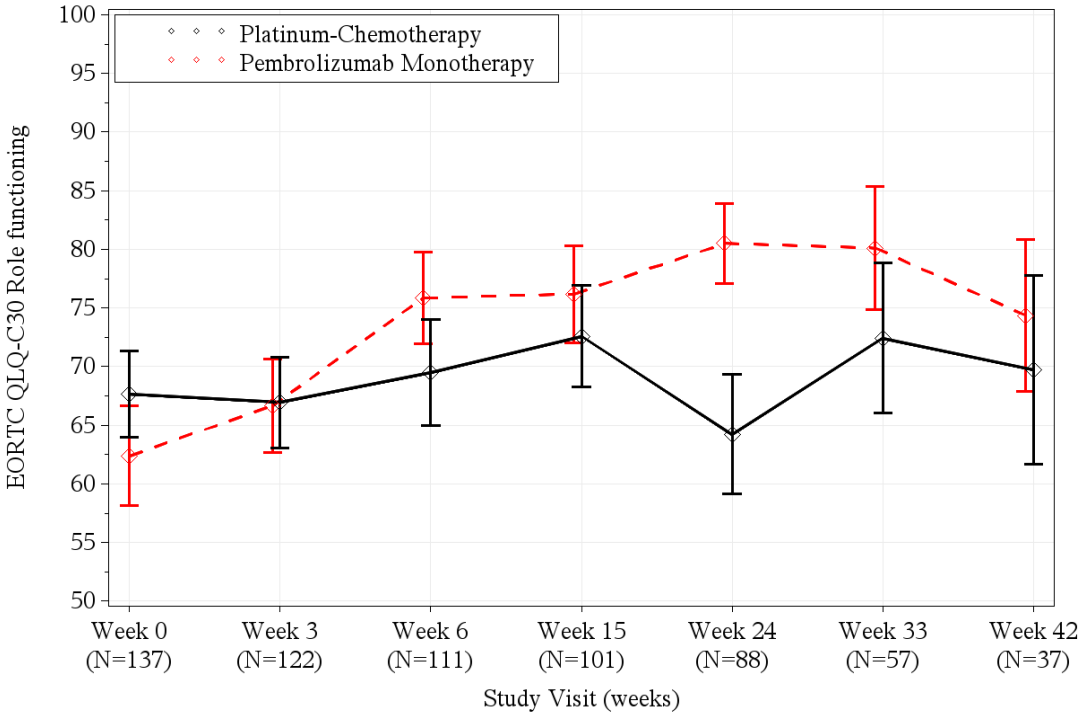


Abbildung 4-164: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie leicht unterscheiden (Tabelle 4-222 und Abbildung 4-164). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-223: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	67
Mittelwert (SD)	73,3 (23,8)	69,5 (25,4)
Median	75	75
Min, Max	8,3;100	0;100
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	77,1 (27,2)	74,5 (24)
Median	83,3	79,2
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	78,3 (24,3)	79,4 (19,5)
Median	83,3	83,3
Min, Max	8,3;100	16,7;100
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	79,9 (25,7)	80,7 (20,6)
Median	87,5	83,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	81,9 (23)	74,8 (22,2)
Median	91,7	75
Min, Max	0;100	8,3;100
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	82 (24,9)	77,6 (20)
Median	91,7	83,3
Min, Max	0;100	33,3;100
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	84 (20,3)	82,6 (17,7)
Median	91,7	83,3
Min, Max	33,3;100	50;100

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

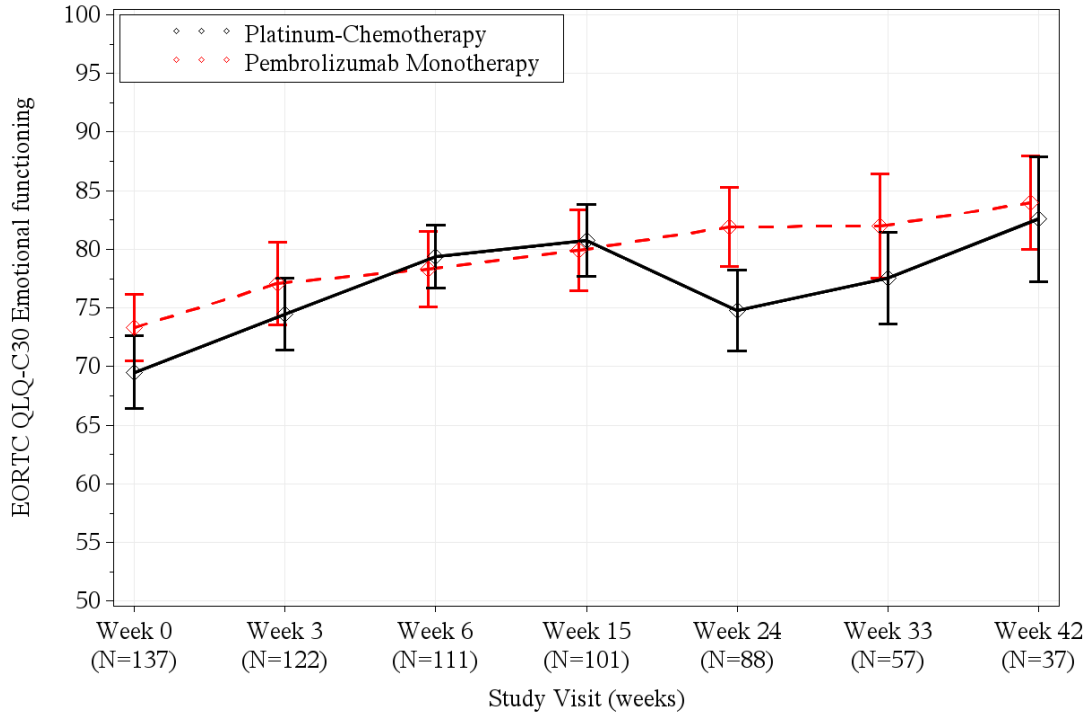


Abbildung 4-165: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-223 und Abbildung 4-165). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4-224: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	67
Mittelwert (SD)	85,7 (20,1)	83,6 (23,5)
Median	100	83,3
Min, Max	33,3;100	0;100
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	84,7 (24)	82,5 (23,5)
Median	100	91,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	86,8 (22)	84,9 (21,5)
Median	100	100
Min, Max	16,7;100	16,7;100
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	85,1 (22,8)	83,7 (18,3)
Median	100	83,3
Min, Max	16,7;100	33,3;100
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	86,2 (22,6)	84,1 (20,4)
Median	100	83,3
Min, Max	0;100	16,7;100
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	90,9 (16)	82,1 (21,6)
Median	100	83,3
Min, Max	50;100	16,7;100
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	87,2 (24,2)	84,8 (21,7)
Median	100	100
Min, Max	0;100	33,3;100

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

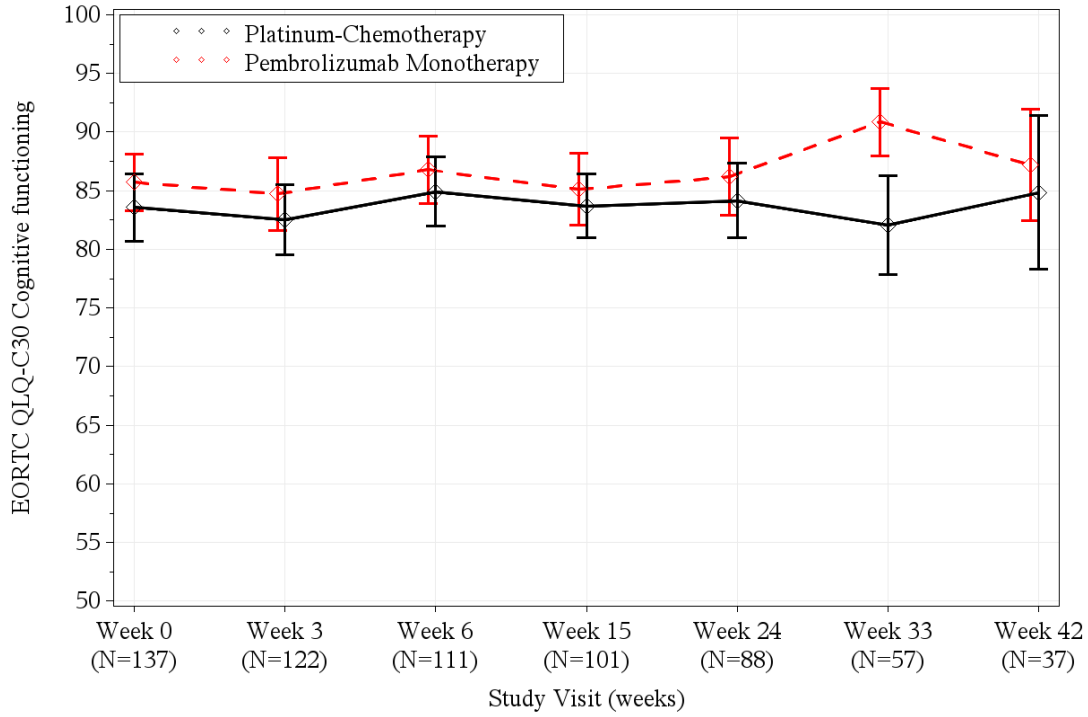


Abbildung 4-166: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 4-224 und Abbildung 4-166). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung, sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4-225: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[b]=73	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[b]=72
Baseline		
N[c]	70	67
Mittelwert (SD)	71,7 (29,5)	74,9 (27,7)
Median	75	83,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[c]	60	62
Mittelwert (SD)	74,7 (29,7)	73,1 (28)
Median	83,3	75
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[c]	58	53
Mittelwert (SD)	79,9 (30,1)	73,6 (25)
Median	100	83,3
Min, Max	0;100	16,7;100
Woche 15		
N[c]	56	45
Mittelwert (SD)	83,3 (27)	75,2 (27,9)
Median	100	83,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 24		
N[c]	47	41
Mittelwert (SD)	88,3 (20,5)	72,8 (26,8)
Median	100	83,3
Min, Max	0;100	16,7;100
Woche 33		
N[c]	31	26
Mittelwert (SD)	84,4 (25,4)	74,4 (28,4)
Median	100	83,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 42		
N[c]	26	11
Mittelwert (SD)	77,6 (30,5)	81,8 (17,4)
Median	100	83,3
Min, Max	0;100	50;100

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: Full analysis set, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie

d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

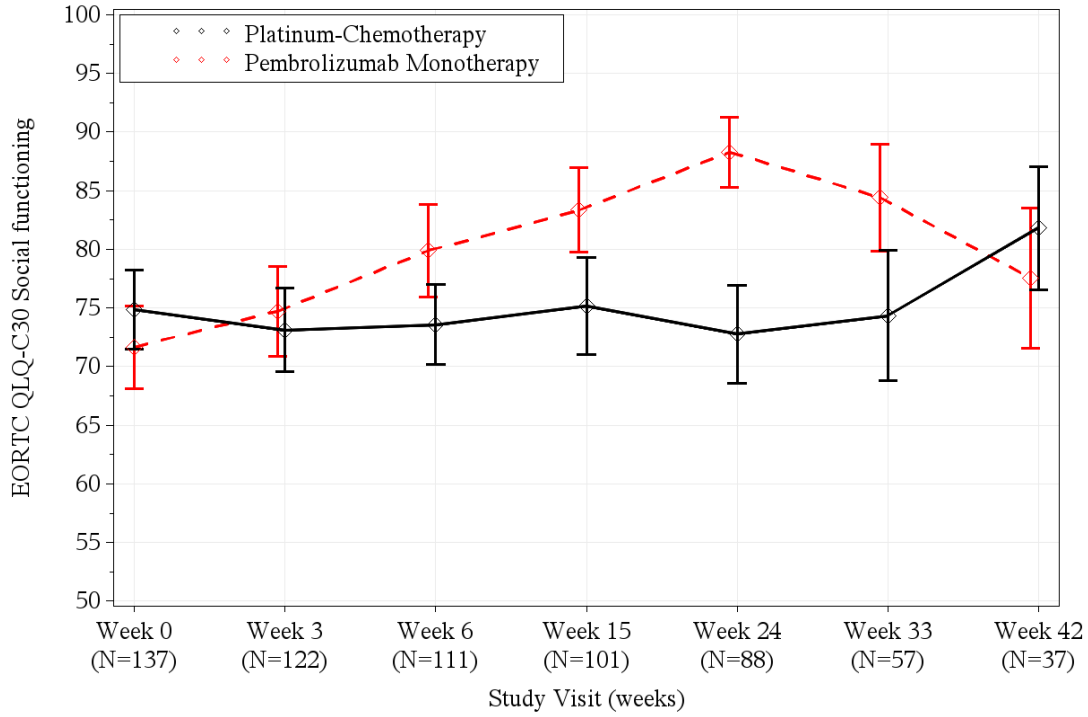


Abbildung 4-167: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 024 für die Population mit einem TPS ≥ 50 % mit der zVT

Die Ergebnisse der deskriptiven Analysen über den Zeitverlauf der Studie KEYNOTE 024 zeigen für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30, dass sich die Werte zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie leicht unterscheiden (Tabelle 4-225 und Abbildung 4-167). Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung, sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

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.

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.

4.3.2.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – 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.**

Tabelle 4-226 Navigierbare Übersicht der auf Basis der Studien KEYNOTE 189, KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 ausgewerteten Endpunkte der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Endpunktkategorie	KEYNOTE 189	KEYNOTE 021G	KEYNOTE 024	KEYNOTE 042	ITC KEYNOTE 189/ KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 042/ KEYNOTE 024
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Tabelle 4-234	Tabelle 4-235	Tabelle 4-236	Tabelle 4-237	Tabelle 4-263
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Tabelle 4-234	Tabelle 4-235	Tabelle 4-236	Tabelle 4-237	Tabelle 4-263
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Tabelle 4-234	Tabelle 4-235	Tabelle 4-236	Tabelle 4-237	Tabelle 4-263
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Tabelle 4-234	Tabelle 4-235	Tabelle 4-236	Tabelle 4-237	Tabelle 4-263
Spezifische unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT					
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)	Tabelle 4-239	Tabelle 4-243	Tabelle 4-247	Tabelle 4-251	Tabelle 4-264
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)	Tabelle 4-240	Tabelle 4-244	Tabelle 4-248	Tabelle 4-252	Tabelle 4-265
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)	Tabelle 4-241	Tabelle 4-245	Tabelle 4-249	Tabelle 4-253	Tabelle 4-266
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (SOC)	Tabelle 4-242	Tabelle 4-246	Tabelle 4-250	Tabelle 4-254	Tabelle 4-267
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	Tabelle 4-255	Tabelle 4-257	Tabelle 4-259	Tabelle 4-261	Tabelle 4-268
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	Tabelle 4-255	Tabelle 4-257	Tabelle 4-259	Tabelle 4-261	Tabelle 4-268

Endpunktkategorie	KEYNOTE 189	KEYNOTE 021G	KEYNOTE 024	KEYNOTE 042	ITC KEYNOTE 189/ KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 042/ KEYNOTE 024
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Tabelle 4-255	Tabelle 4-257	Tabelle 4-259	Tabelle 4-261	Tabelle 4-268
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)	Tabelle 4-256	Tabelle 4-258Tabelle 4-257	Tabelle 4-260	Tabelle 4-262	Tabelle 4-269
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse					

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

Tabelle 4-227: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Vergleichstherapie
1	KEYNOTE 189	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin)
2	KEYNOTE 021G	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed und Carboplatin)
3	KEYNOTE 024	Pembrolizumab-Monotherapie	Platinbasierte Chemotherapie[a]
4	KEYNOTE 042	Pembrolizumab-Monotherapie	Platinbasierte Chemotherapie[b]
a: Folgende platinbasierte Chemotherapien standen in der Studie KEYNOTE 024 als Option zur Verfügung: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel. Um eine Vergleichbarkeit des Brückenkomparators für den indirekten Vergleich herzustellen, sind aus diesen Kombinationschemotherapien jedoch nur die Kombinationen aus Cisplatin + Pemetrexed sowie Carboplatin + Pemetrexed in den indirekten Vergleich eingegangen. b: Folgende platinbasierte Chemotherapien standen in der Studie KEYNOTE 042 als Option zur Verfügung: Carboplatin + Paclitaxel, Carboplatin + Pemetrexed. Um eine Vergleichbarkeit des Brückenkomparators für den indirekten Vergleich herzustellen, ist aus diesen Kombinationschemotherapien nur die Kombination aus Carboplatin + Pemetrexed in den indirekten Vergleich eingegangen.			

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

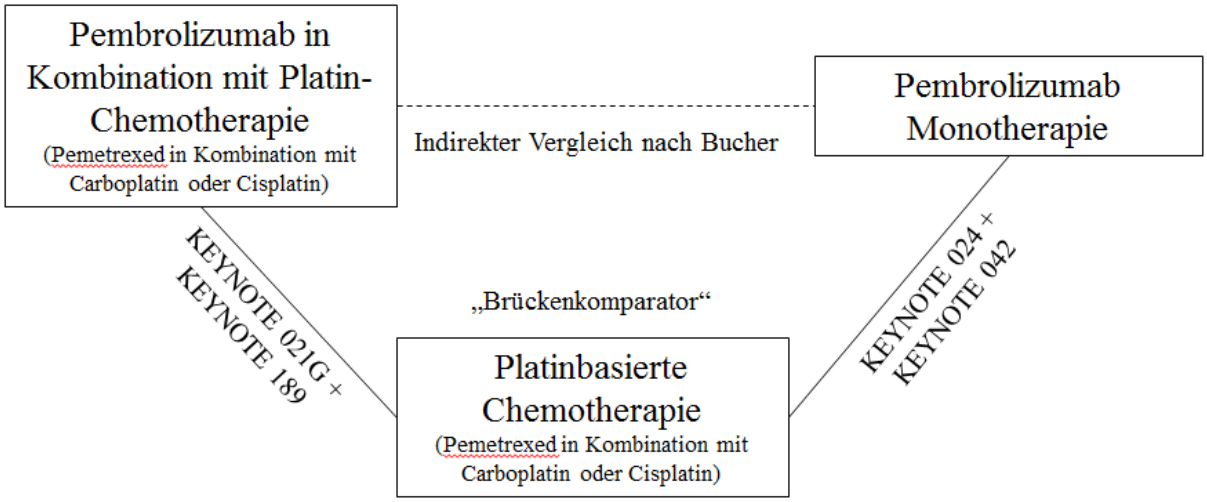


Abbildung 4-168: Evidenznetzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und Pembrolizumab-Monotherapie

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

Tabelle 4-228: Operationalisierung der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 189	Die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Die Sicherheitsanalysen wurden auf Basis der ASaT-Population durchgeführt. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die ASaT-Analyse eingeschlossen. Alle Unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 20.1) kodiert. Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Alle unerwünschten Ereignisse wurden über den gesamten Verlauf der Studie monitoriert und gemäß der Leitlinie des Nationalen Krebsinstituts (National Cancer Institute) bezüglich ihrer Schwere klassifiziert (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE, Version 4.0). Darüber hinaus wurden Studienteilnehmer für mind. 30 Tage nach Studienende zur Erfassung möglicher unerwünschter Ereignisse nachverfolgt. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden zusammengefasst: - Unerwünschte Ereignisse gesamt Ein Unerwünschtes Ereignis war definiert als jegliches unvorhergesehenes medizinisches Ereignis bei einem Studienteilnehmer, ohne dass unbedingt ein kausaler Zusammenhang zwischen dem unerwünschten Ereignis und dem verabreichten Medikament bestand. In diesem Sinne galt ein unerwünschtes Ereignis als ein nachteiliges und unbeabsichtigtes Anzeichen (z. B. abweichende

Studie	Operationalisierung
	Laborergebnisse), ein Symptom, eine Erkrankung oder die Verschlechterung eines Krankheitszustandes. - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes unerwünschtes Ereignis, unabhängig der Dosierung und ohne notwendigen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation, welches: o zum Tod führte oder o lebensbedrohlich war (der Studienteilnehmer war aus Sicht des Prüfarztes unmittelbar vom Tode bedroht, zu dem Zeitpunkt als es eintrat) oder o zu einer andauernden oder signifikanten Behinderung/Invalidität führte (substantielle Unterbrechung von der Fähigkeit, sein normales Leben weiter zu führen) oder o zu einer Hospitalisierung oder der Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes führte (Hospitalisierung wurde definiert als jegliche Krankenhausbehandlung, unabhängig von der Länge des Krankenhausaufenthaltes) oder o eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war oder o eine neue Krebserkrankung (nicht die in der Studie untersuchte Tumorerkrankung) war oder o mit einer Überdosis assoziiert war (eine Überdosis war definiert als die Einnahme der fünffachen Dosis von Pembrolizumab oder mehr als 20 % der Chemotherapiegabe) oder o als ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis außer Tod, lebensbedrohlich oder ein Krankenhausaufenthalt anzusehen war, wenn das Ereignis den Patienten gefährdete und einen medizinischen oder operativen Eingriff notwendig machte, um eines der oben gelisteten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) Der Begriff „Schwer“ wird hierbei benutzt um die Intensität des unerwünschten Ereignisses mithilfe der Einteilung nach CTCAE (Grad 1 bis 5) zu beschreiben. - Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen **<u>Spezifische unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT:</u>** - Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC - Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC **<u>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI):</u>** - AEOSI gesamt - Schwerwiegende AEOSI - Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) - AEOSI gesamt nach SOC o Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) waren in der Studie KEYNOTE 189 a priori definiert als: unerwünschte Ereignisse unbekannter Ätiologie, die zeitlich mit der Therapie assoziiert und übereinstimmend mit einer immunologischen Reaktion sind. Immunologische, serologische und histologische Daten sollten verwendet werden, um die Diagnose eines immunvermittelten Ereignisses zu stützen.

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 021G	Die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Studienmedikation bis zum ersten Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses. Die Sicherheitsanalysen wurden auf Basis der ASaT-Population durchgeführt. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die ASaT-Analyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.0) kodiert. Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Alle unerwünschten Ereignisse wurden über den gesamten Verlauf der Studie monitoriert und gemäß der Leitlinie des Nationalen Krebsinstituts (National Cancer Institute) bezüglich ihrer Schwere klassifiziert (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE, Version 4.0). Darüber hinaus wurden Studienteilnehmer für mindestens 30 Tage nach Studienende zur Erfassung möglicher unerwünschter Ereignisse nachverfolgt. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jegliches unvorhergesehenes medizinisches Ereignis bei einem Studienteilnehmer, ohne dass unbedingt ein kausaler Zusammenhang zwischen dem unerwünschten Ereignis und dem verabreichten Medikament bestand. In diesem Sinne galt ein unerwünschtes Ereignis als ein nachteiliges und unbeabsichtigtes Anzeichen (z. B. abweichende Laborergebnisse), ein Symptom, eine Erkrankung oder die Verschlechterung eines Krankheitszustandes. • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes unerwünschtes Ereignis, unabhängig der Dosierung und ohne notwendigen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation, welches: o zum Tod führte oder o lebensbedrohlich war (der Studienteilnehmer war aus Sicht des Prüfarztes unmittelbar vom Tode bedroht, zu dem Zeitpunkt als es eintrat) oder o zu einer andauernden oder signifikanten Behinderung/Invalidität führte (substantielle Unterbrechung von der Fähigkeit, sein normales Leben weiter zu führen) oder o zu einer Hospitalisierung oder der Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes führte (Hospitalisierung wurde definiert als jegliche Krankenhausbehandlung, unabhängig von der Länge des Krankenhausaufenthaltes) oder o eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war oder o eine neue Krebserkrankung (nicht die in der Studie untersuchte Tumorerkrankung) war oder o mit einer Überdosis assoziiert war (eine Überdosis war definiert als die Einnahme der fünffachen Dosis von Pembrolizumab oder mehr als 20 % der Chemotherapiegabe) oder o als ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis außer Tod, lebensbedrohlich oder ein Krankenhausaufenthalt anzusehen war, wenn das Ereignis den Patienten gefährdete und einen medizinischen oder operativen Eingriff notwendig machte, um eines der oben gelisteten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden.

Studie	Operationalisierung
	• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) Der Begriff „Schwer“ wird hierbei benutzt um die Intensität des unerwünschten Ereignisses mithilfe der Einteilung nach CTCAE (Grad 1 bis 5) zu beschreiben. • Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen **Spezifische unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT:** • Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC • Therapieabbruch wegen unerwünschte Ereignisse nach SOC **Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI):** • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse • Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC o Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse waren in der Studie KEYNOTE 021G a priori definiert als: unerwünschtes Ereignis unbekannter Ätiologie, die zeitlich mit der Therapie assoziiert und übereinstimmend mit einer immunologischen Reaktion sind. Immunologische, serologische und histologische Daten sollten verwendet werden, um die Diagnose eines immunvermittelten Ereignisses zu stützen.
KEYNOTE 024	Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die ASaT-Analyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.0) kodiert. Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen **Spezifische unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT:** • Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC • Therapieabbruch wegen unerwünschte Ereignisse nach SOC **Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI):** • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse • Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC o Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse waren in der Studie KEYNOTE 024 a priori definiert als: unerwünschtes Ereignis

Studie	Operationalisierung
	unbekannter Ätiologie, die zeitlich mit der Therapie assoziiert und übereinstimmend mit einer immunologischen Reaktion sind. Immunologische, serologische und histologische Daten sollten verwendet werden, um die Diagnose eines immunvermittelten Ereignisses zu stützen.
KEYNOTE 042	Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die ASaT-Analyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 20.1) kodiert. Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen **Spezifische unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT:** • Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC • Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC **Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI):** • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse • Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC o Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse waren in der Studie KEYNOTE 042 a priori definiert als: unerwünschtes Ereignis unbekannter Ätiologie, die zeitlich mit der Therapie assoziiert und übereinstimmend mit einer immunologischen Reaktion sind. Immunologische, serologische und histologische Daten sollten verwendet werden, um die Diagnose eines immunvermittelten Ereignisses zu stützen.
AEOSI: Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse	

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gilt auch für die Endpunkte aus der Kategorie Unerwünschte Ereignisse, da die Erhebung in allen dargestellten Studien anhand klar definierter objektiver Kriterien erfolgte."

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 4-229: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 189	niedrig	ja	ja	ja	ja[a]	niedrig
KEYNOTE 021G	niedrig	nein	ja	ja	ja[a]	niedrig
KEYNOTE 024	niedrig	nein	ja	ja	ja[b]	niedrig
KEYNOTE 042	niedrig	nein	ja	ja	ja[c]	niedrig

a: Aus der Studie KEYNOTE 189 sowie aus der Kohorte G der Studie KEYNOTE 021 wurde für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt.

b: Aus der Studie KEYNOTE 024 wurde für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom, sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed durch den Prüfarzt festgelegt wurde, herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt.

c: Aus der Studie KEYNOTE 042 wurden für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt.

ITT: Intention to Treat; TPC: Treatment of Physician's Choice, TPS: Tumor Proportion Score

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

KEYNOTE 189

Die Studie KEYNOTE 189 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie und das Verzerrungspotential auf Studienebene ist als niedrig einzustufen. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse adäquat umgesetzt. Zudem kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Für den indirekten Vergleich wird die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % auf Basis der TPC Survey Population dargestellt, die auf der Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin beruht. Die Entscheidung der Prüfärzte wurde vor Randomisierung abgefragt, sodass die Randomisierungssequenz beibehalten wurde.

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer der Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse war unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie mit 11,6 Monaten (SD: 5,4) länger im Vergleich zum platinbasierten Chemotherapie-Arm (7,8 Monate; SD: 5,1). Auch die mediane Beobachtungsdauer war unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie mit 12,0 Monaten nahezu doppelt so hoch wie im platinbasierten Chemotherapie-Arm mit 6,5 Monaten (Tabelle 4-230).

Tabelle 4-230: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 189[a]	**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]**	**Platinbasierte Chemotherapie[b]**	**Total**
Behandlungsdauer (in Monaten)[c]			
N[g]	84	38	122
Median [Min; Max]	9,0 [0,0; 19,0]	4,4 [0,0; 19,1]	7,6 [0,0; 19,1]
Mittelwert (SD)	9,0 (5,0)	5,6 (4,8)	7,9 (5,2)
Beobachtungsdauer			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[d]			
N[g]	84	38	122
Median [Min; Max]	12,0 [0,2; 21,9]	6,5 [1,4; 22,1]	10,3 [0,2; 22,1]
Mittelwert (SD)	11,6 (5,4)	7,8 (5,1)	10,4 (5,6)
Gesamtüberleben[e]			
N[h]	85	40	125
Median [Min; Max]	11,5 [0,3; 19,4]	8,8 [0,4; 19,2]	10,8 [0,3; 19,4]
Mittelwert (SD)	11,6 (4,4)	9,2 (5,0)	10,8 (4,7)
Nachbeobachtungszeit[f]			
N[h]	85	40	125
Median [Min; Max]	11,5 [0,3; 19,4]	9,0 [0,4; 19,3]	10,8 [0,3; 19,4]
Mittelwert (SD)	11,7 (4,5)	9,2 (5,1)	10,9 (4,8)

a: Datenschnitt: 08. November 2017

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Berechnung ab dem Zeitpunkt der ersten bis zur letzten Dosis. Bei den Therapiewechslern vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wurden die Dosierungen nach dem Therapiewechsel nicht berücksichtigt.

d: Berechnung ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis bis zum Tod/ Zeitpunkt der letzten Dosis + 90 Tage/ Zeitpunkt des Therapiewechsels vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab

e: Berechnung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod/ Zeitpunkt des letztes Kontaktes/ Zeitpunkt des Datenschnitt

f: Berechnung seit der Zeit der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes oder des Datenschnitts

g: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit TPS≥50 %

h: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit TPS≥50 %

ASaT: All Subjects as Treated; ITT: Intention to treat; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Die Einteilung in Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse wurde nach klar definierten Richtlinien vorgenommen, womit eine objektive Auswertung gewährleistet wird.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig zu betrachten.

KEYNOTE 021G

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 021G um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse adäquat umgesetzt. Zudem kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Für den indirekten Vergleich wird die Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % auf Basis der TPC Survey Population dargestellt , die auf der Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin beruht. Die Entscheidung der Prüfarzte wurde vor Randomisierung abgefragt, sodass die Randomisierungssequenz beibehalten wurde. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig zu betrachten.

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer der Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse war unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie mit 15,6 Monaten (SD: 8,5) mehr als doppelt so lang im Vergleich zum platinbasierten Chemotherapie-Arm (7,3 Monate; SD: 4,9). Auch die mediane Beobachtungsdauer war unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie mit 11,7 Monaten nahezu doppelt so lang wie im platinbasierten Chemotherapie-Arm mit 6,4 Monaten (Tabelle 4-231).

Tabelle 4-231: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 021G[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie**[b]	**Chemotherapie**[b]	**Total**
Behandlungsdauer (in Monaten)[c]			
N[g]	10	10	20
Median [Min; Max]	8,8 [3,5; 24,6]	3,7 [0,6; 13,1]	6,6 [0,6; 24,6]
Mittelwert (SD)	12,6 (8,5)	5,1 (4,5)	8,9 (7,6)
Beobachtungsdauer			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[d]			
N[g]	10	10	20
Median [Min; Max]	11,7 [6,4; 27,6]	6,4 [2,1; 16,1]	8,9 [2,1; 27,6]
Mittelwert (SD)	15,6 (8,5)	7,3 (4,9)	11,5 (7,9)
Gesamtüberleben[e]			
N[h]	10	10	20
Median [Min; Max]	19,7 [10,7; 24,8]	18,9 [2,4; 24,1]	19,0 [2,4; 24,8]
Mittelwert (SD)	19,2 (5,0)	16,8 (6,5)	18,0 (5,8)
Nachbeobachtungszeit[f]			
N[h]	10	10	20
Median [Min; Max]	19,7 [10,7; 25,6]	19,0 [2,4; 24,1]	19,1 [2,4; 25,6]
Mittelwert (SD)	19,3 (5,2)	16,9 (6,5)	18,1 (5,9)

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017

b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed

c: Berechnung ab dem Zeitpunkt der ersten bis zur letzten Dosis. Bei den Therapiewechslern vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wurden die Dosierungen nach dem Therapiewechsel nicht berücksichtigt.

d: Berechnung ab dem Zeitpunkt der ersten Dosierung bis zum Tod/ Zeitpunkt der letzten Dosierung + 90 Tage/ Zeitpunkt des Therapiewechsels vom Kontroll- in den Interventionsarm

e: Berechnung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod/ Zeitpunkt des letztes Kontaktes/ Zeitpunkt des Datenschnitt

f: Berechnung seit der Zeit der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes oder des Datenschnitts

g: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

h: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

ASaT: All Subjects as Treated; ITT: Intention to treat; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Die Einteilung in Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse wurde nach klar definierten Richtlinien vorgenommen, womit eine objektive Auswertung gewährleistet wird.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig zu betrachten.

KEYNOTE 024

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 024 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse adäquat umgesetzt. Zudem kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Für den indirekten Vergleich wird die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % auf Basis der TPC Survey Population dargestellt, die auf der Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin beruht. Die Entscheidung der Prüfarzte wurde vor Randomisierung abgefragt, sodass die Randomisierungssequenz beibehalten wurde. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig zu betrachten.

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer der Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse war unter Pembrolizumab-Monotherapie mit 9,6 Monaten (SD: 5,5) länger im Vergleich zum platinbasierten Chemotherapie-Arm (6,6 Monate; SD: 4,2). Auch die mediane Beobachtungsdauer war unter Pembrolizumab-Monotherapie mit 10,1 Monaten nahezu doppelt so lang wie im platinbasierten Chemotherapie-Arm mit 5,7 Monaten (Tabelle 4-232).

Tabelle 4-232: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 024[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**	**Platinbasierte Chemotherapie[b]**	**Total**
Behandlungsdauer (in Monaten)[c]			
N[g]	75	73	148
Median [Min; Max]	7,1 [0,0; 18,7]	3,5 [0,0; 14,1]	4,5 [0,0; 18,7]
Mittelwert (SD)	7,0 (5,2)	4,3 (3,8)	5,7 (4,7)
Beobachtungsdauer			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[d]			
N[g]	75	73	148
Median [Min; Max]	10,1 [0,1; 21,6]	5,7 [0,7; 17,0]	6,8 [0,1; 21,6]
Mittelwert (SD)	9,6 (5,5)	6,6 (4,2)	8,1 (5,1)
Gesamtüberleben[e]			
N[h]	75	74	149
Median [Min; Max]	9,7 [0,1; 18,9]	8,6 [0,0; 15,3]	9,0 [0,0; 18,9]
Mittelwert (SD)	9,4 (4,5)	8,2 (3,8)	8,8 (4,2)
Nachbeobachtungszeit[f]			
N[h]	75	74	149
Median [Min; Max]	10,1 [0,1; 18,9]	8,9 [0,8; 15,4]	9,4 [0,1; 18,9]
Mittelwert (SD)	9,9 (4,4)	8,5 (3,8)	9,2 (4,2)

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Berechnung ab dem Zeitpunkt der ersten bis zur letzten Dosierung. Bei den Therapiewechslern vom Kontroll- in den Interventionsarm wurden die Dosierungen für Pembrolizumab + Chemotherapie nicht berücksichtigt

d: Berechnung ab dem Zeitpunkt der ersten Dosierung bis zum Tod/ Zeitpunkt der letzten Dosierung + 90 Tage/ Zeitpunkt des Therapiewechsels vom Kontroll- in den Interventionsarm

e: Berechnung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod/ Zeitpunkt des letztes Kontaktes/ Zeitpunkt des Datenschnitt

Studie: KEYNOTE 024[a]	Pembrolizumab Monotherapie	Platinbasierte Chemotherapie[b]	Total
f: Berechnung seit der Zeit der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes oder des Datenschnitts g: Anzahl an nicht All patients-as-treated, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie h: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score			

Die Einteilung in Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse wurde nach klar definierten Richtlinien vorgenommen, womit eine objektive Auswertung gewährleistet wird.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig zu betrachten.

KEYNOTE 042

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 042 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse adäquat umgesetzt. Zudem kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Für den indirekten Vergleich wird die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % auf Basis der TPC Survey Population dargestellt, die auf der Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin beruht. Die Entscheidung der Prüfarzte wurde vor Randomisierung abgefragt, sodass die Randomisierungssequenz beibehalten wurde. Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig zu betrachten.

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer der Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse war unter Pembrolizumab-Monotherapie mit 10,5 Monaten (SD: 7,9) vergleichbar zum platinbasierten Chemotherapie-Arm (10,0 Monate; SD: 7,0). Die mediane Beobachtungsdauer betrug unter Pembrolizumab-Monotherapie 7,9 Monaten und im platinbasierten Chemotherapie-Arm 8,6 Monate (Tabelle 4-233).

Tabelle 4-233: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 042[a]	Pembrolizumab-Monotherapie	Platinbasierte Chemotherapie[b]	Total
Behandlungsdauer (in Monaten)[c]			
N[g]	90	79	169
Median [Min; Max]	5,3 [0,0; 26,6]	5,7 [0,0; 28,6]	5,7 [0,0; 28,6]
Mittelwert (SD)	8,1 (7,6)	7,5 (6,7)	7,8 (7,2)
Beobachtungsdauer			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[d]			
N[g]	90	79	169
Median [Min; Max]	7,9 [0,3; 29,6]	8,6 [0,3; 31,5]	8,5 [0,3; 31,5]
Mittelwert (SD)	10,5 (7,9)	10,0 (7,0)	10,3 (7,4)
Gesamtüberleben[e]			
N[h]	90	86	176
Median [Min; Max]	14,8 [0,3; 34,2]	13,6 [0,3; 38,1]	14,3 [0,3; 38,1]
Mittelwert (SD)	15,1 (8,9)	14,1 (8,8)	14,6 (8,8)

Studie: KEYNOTE 042[a]	Pembrolizumab-Monotherapie	Platinbasierte Chemotherapie[b]	Total
Nachbeobachtungszeit[f]			
N[h]	90	86	176
Median [Min; Max]	14,8 [0,3; 34,5]	13,7 [0,3; 38,3]	14,3 [0,3; 38,3]
Mittelwert (SD)	15,1 (9,0)	14,2 (8,8)	14,7 (8,9)

a: Datenschnitt: 26. Februar 2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Berechnung ab dem Zeitpunkt der ersten bis zur letzten Dosierung
d: Berechnung ab dem Zeitpunkt der ersten Dosierung bis zum Tod oder dem Behandlungsende + 90 Tage
e: Berechnung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod/ Zeitpunkt des letztes Kontaktes/ Zeitpunkt des Datenschnitt
f: Berechnung seit der Zeit der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes oder des Datenschnitts
g: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated Population (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Carboplatin/Pemetrexed
h: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Carboplatin/Pemetrexed

ASaT: All Subjects as Treated; ITT: Intention to treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Die Einteilung in Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse wurde nach klar definierten Richtlinien vorgenommen, womit eine objektive Auswertung gewährleistet wird.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig zu betrachten.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

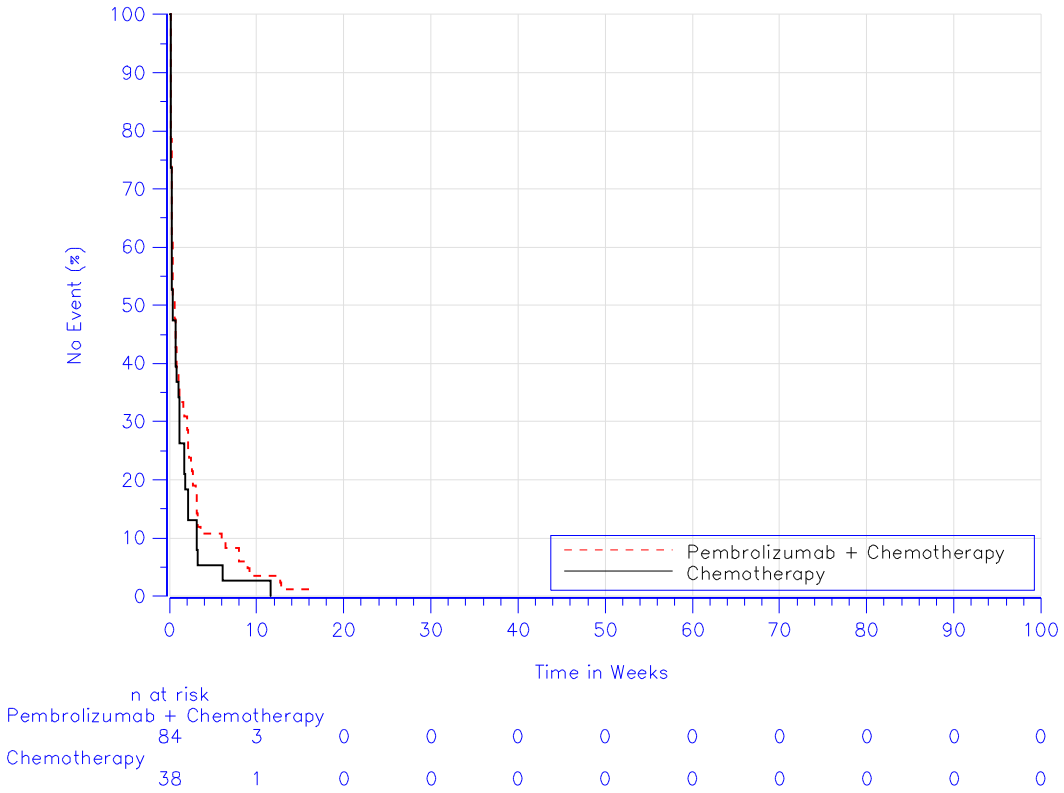
Tabelle 4-234: Ergebnisse für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus der Studie KEYNOTE 189 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	84	84 (100,0)	0,6 [0,3; 0,9]	38	38 (100,0)	0,4 [0,3; 1,0]	0,79 [0,54; 1,16]	0,234
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	84	46 (54,8)	38,1 [20,6; -]	38	17 (44,7)	Nicht erreicht [8,1; -]	1,08 [0,62; 1,89]	0,784
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	84	65 (77,4)	14,9 [11,1; 21,4]	38	21 (55,3)	17,6 [8,1; 72,1]	1,38 [0,84; 2,26]	0,200
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	84	30 (35,7)	74,3 [52,4; 83,3]	38	4 (10,5)	85,7 [-; -]	3,07 [0,93; 10,15]	0,066

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
a: Datenschnitt: 08. November 2017 b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test) ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score								

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierenden, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,79 (95 %-KI: [0,54; 1,16]; p = 0,234) (Tabelle 4-234 und Abbildung 4-169). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Die mediane Behandlungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie betrug 9,0 Monate und unter platinbasierter Chemotherapie 4,4 Monate. Jeder Patient erfuhr im Laufe der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis (100 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vs. 100 % unter platinbasierter Chemotherapie).

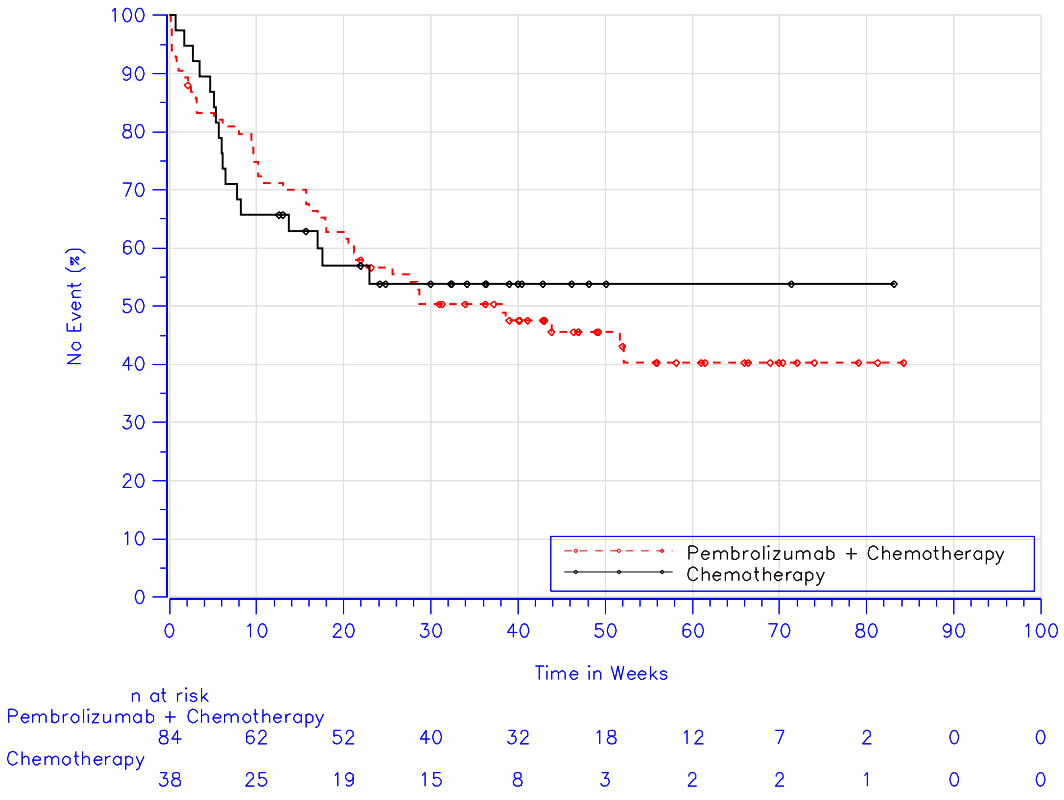


Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-169: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08. November 2017)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 1,08 (95 %-KI: [0,62; 1,89]; p = 0,784) (Tabelle 4-234 und Abbildung 4-170). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 189 unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei 54,8 % der Patienten auf, im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 44,7 % der Patienten.

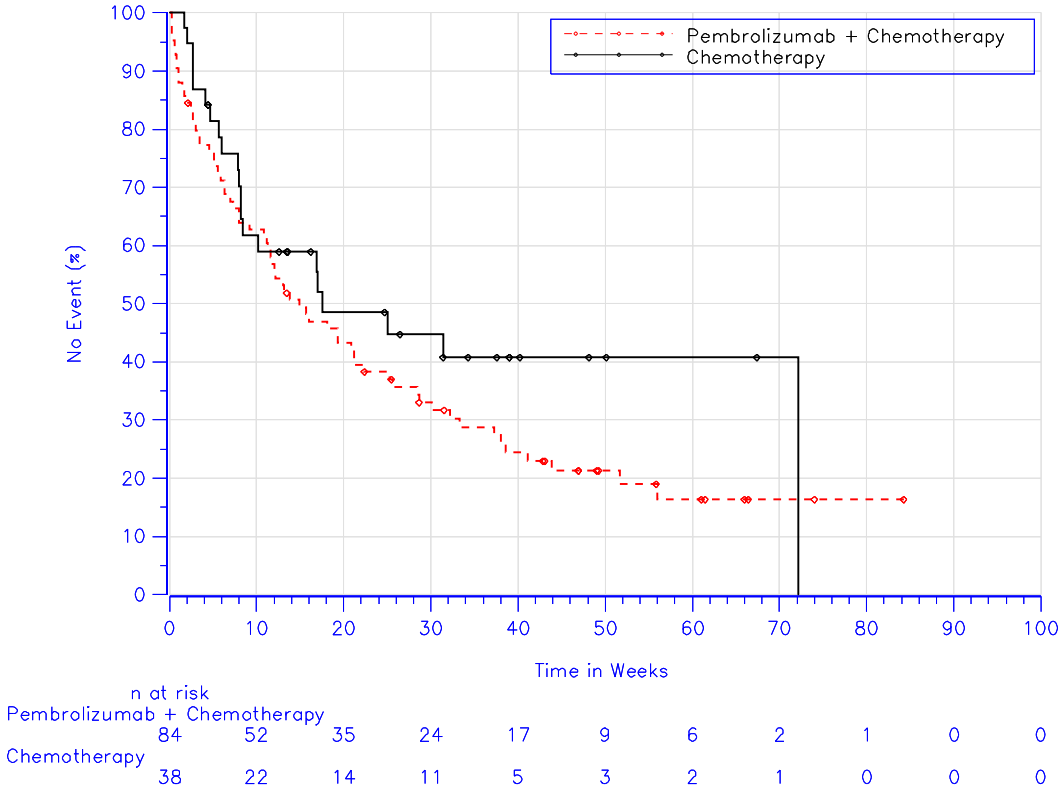


Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-170: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08. November 2017)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 1,38 (95 %-KI: [0,84; 2,26]; p = 0,200) (Tabelle 4-234 und Abbildung 4-171). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) traten in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 189 unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei 77,4 % der Patienten auf, im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 55,3 % der Patienten.

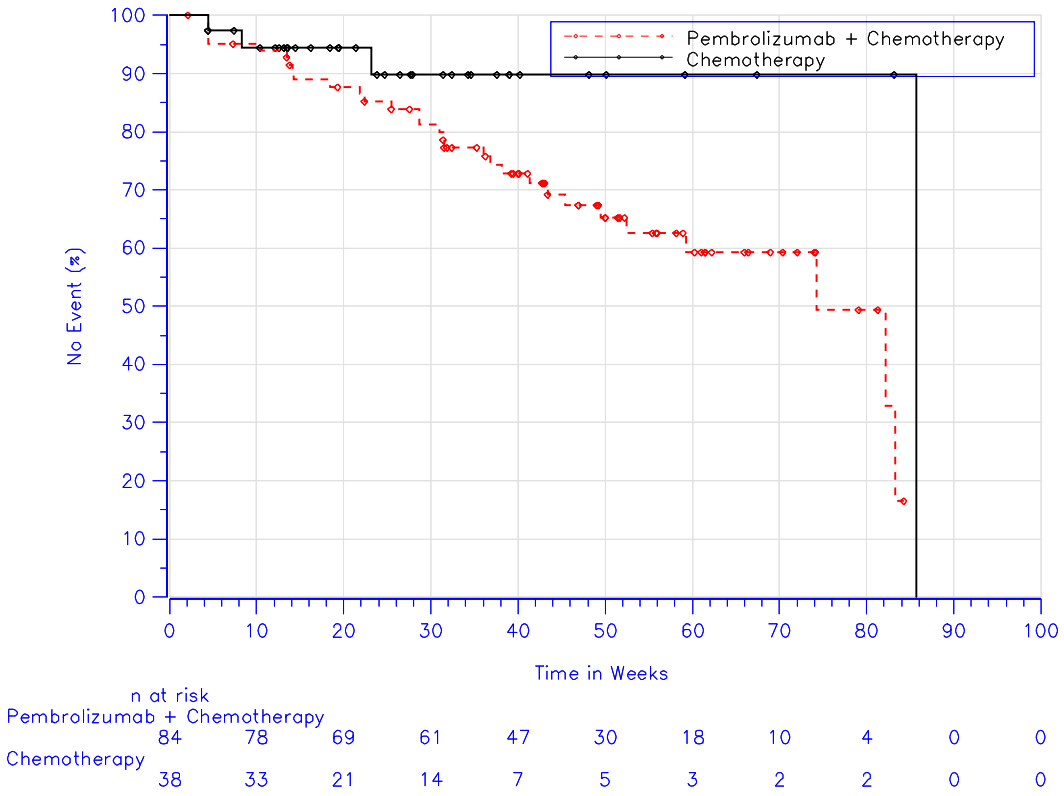


Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-171: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08. November 2017)

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasiertem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 3,07 (95 %-KI: [0,93; 10,15]; p = 0,066) (Tabelle 4-234 und Abbildung 4-172). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschten Ereignissen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen traten in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 189 unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei 35,7 % der Patienten auf, im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 10,5 % der Patienten.



Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-172: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08. November 2017)

Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-235: Ergebnisse für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses aus der Studie KEYNOTE 021G für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

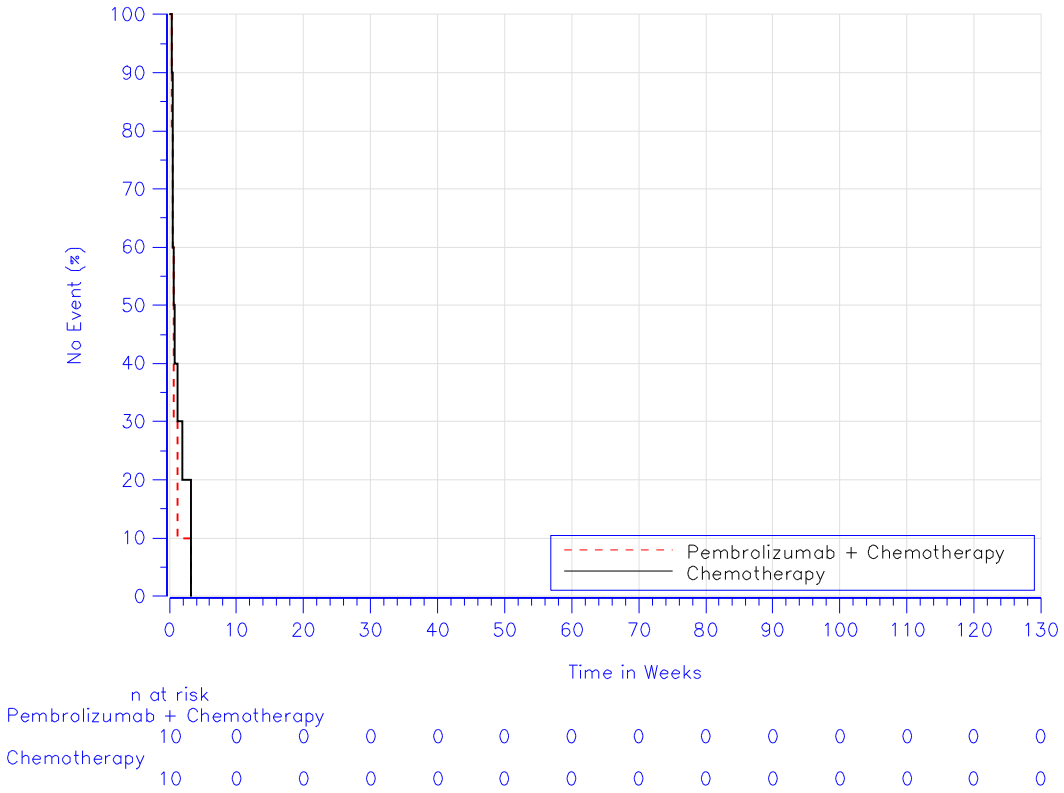
Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]	
	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	10	10 (100,0)	0,6 [0,3; 1,1]	10	10 (100,0)	0,6 [0,3; 1,9]	1,36 [0,56; 3,31]	0,493
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	10	3 (30,0)	Nicht erreicht [0,4; -]	10	5 (50,0)	37,1 [0,6; 37,1]	0,24 [0,04; 1,33]	0,102
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	10	5 (50,0)	49,6 [0,4; -]	10	7 (70,0)	5,0 [0,4; -]	0,31 [0,09; 1,10]	0,070
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [32,3; -]	10	2 (20,0)	51,0 [24,3; -]	0,27 [0,02; 2,99]	0,286

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 021G für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 1,36 (95 %-KI: [0,56; 3,31]; p = 0,493) (Tabelle 4-235 und Abbildung 4-173). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Die mediane Behandlungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie betrug 8,8 Monate und unter platinbasierter Chemotherapie 3,7 Monate. Jeder Patient erfuhr im Laufe der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis (100 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vs. 100 % unter platinbasierter Chemotherapie).

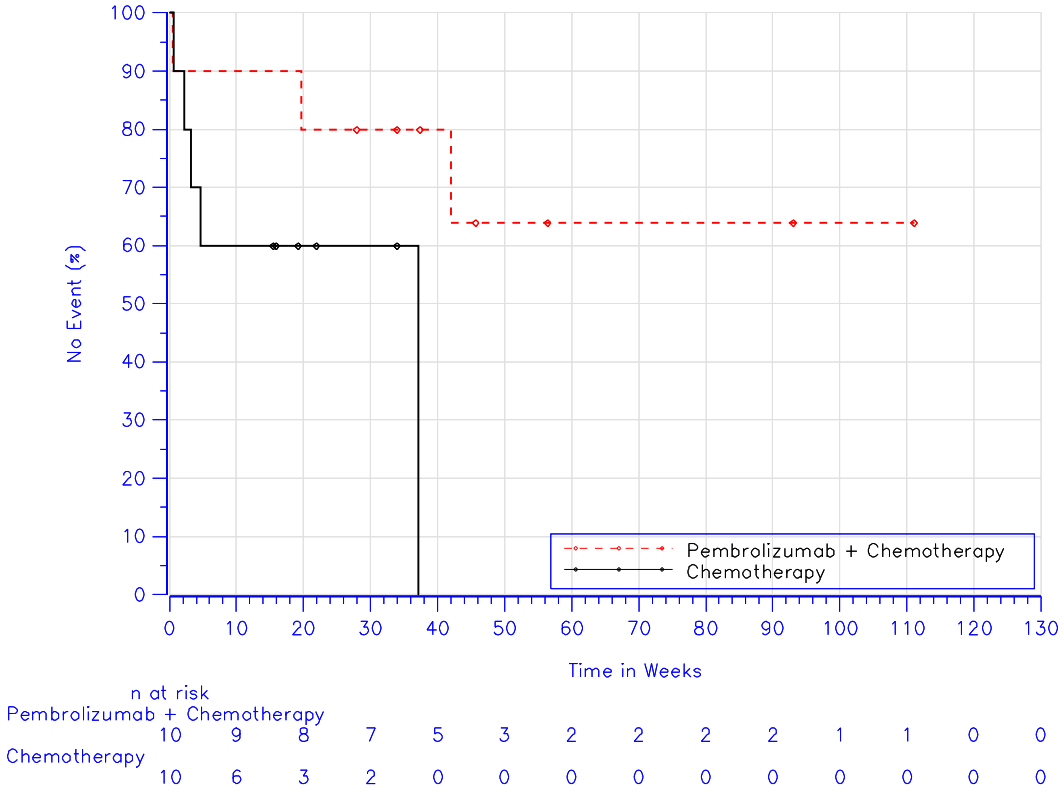


Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-173: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse: 31. Mai 2017)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 021G für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,24 (95 %-KI: [0,04; 1,33]; p = 0,102) (Tabelle 4-235 und Abbildung 4-174). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 021G unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei 30,0 % der Patienten auf, im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 50,0 % der Patienten.

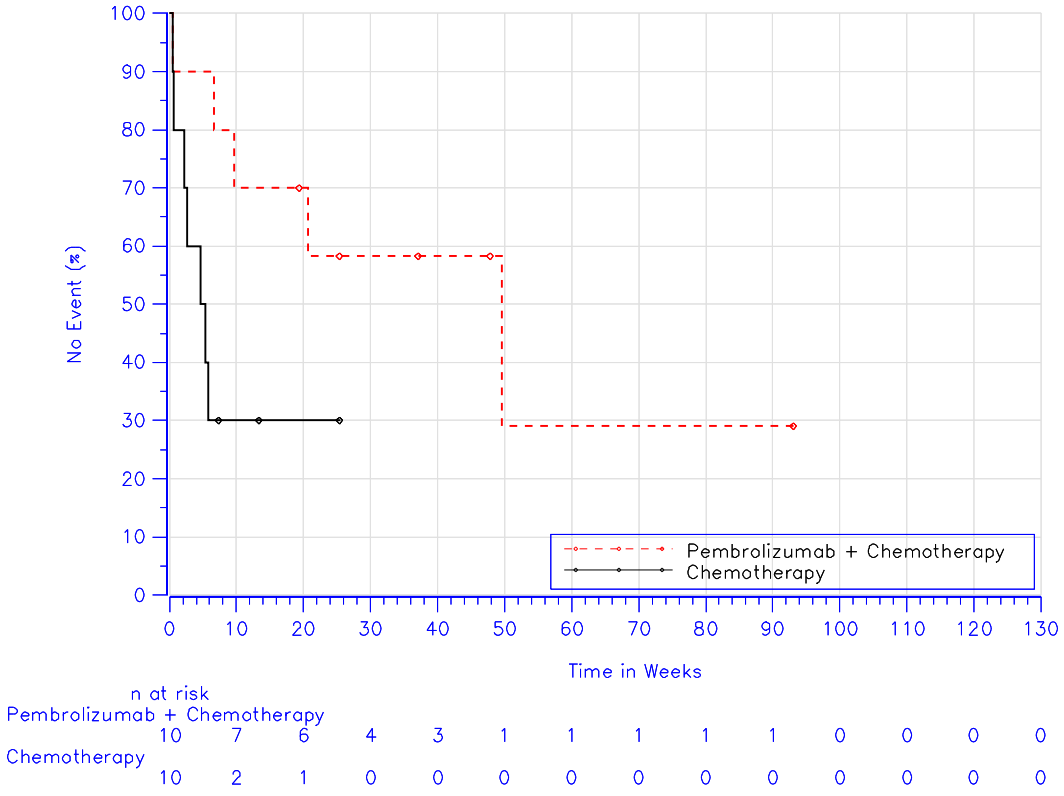


Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-174: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die Population mit einem TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse: 31. Mai 2017)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 021G für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,31 (95 %-KI: [0,09; 1,10]; p = 0,070) (Tabelle 4-235 und Abbildung 4-175). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) traten in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 021G unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei 50,0 % der Patienten auf, im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 70,0 % der Patienten.

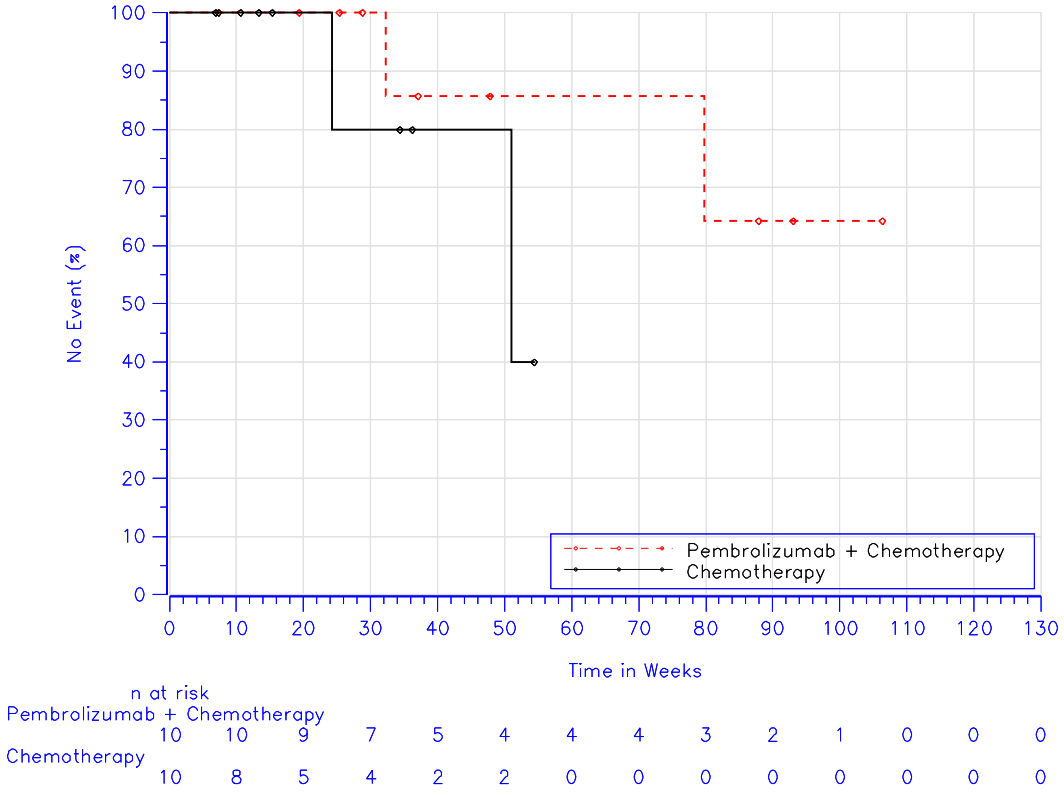


Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-175: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse: 31. Mai 2017)

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 021G für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,27 (95 %-KI: [0,02; 2,99]; p = 0,286) (Tabelle 4-235 und Abbildung 4-176). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschten Ereignissen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen traten in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 021G sowohl unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie als auch im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 20,0 % der Patienten auf.



Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-176: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse: 31. Mai 2017)

Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-236: Ergebnisse für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus der Studie KEYNOTE 024 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit der zVT

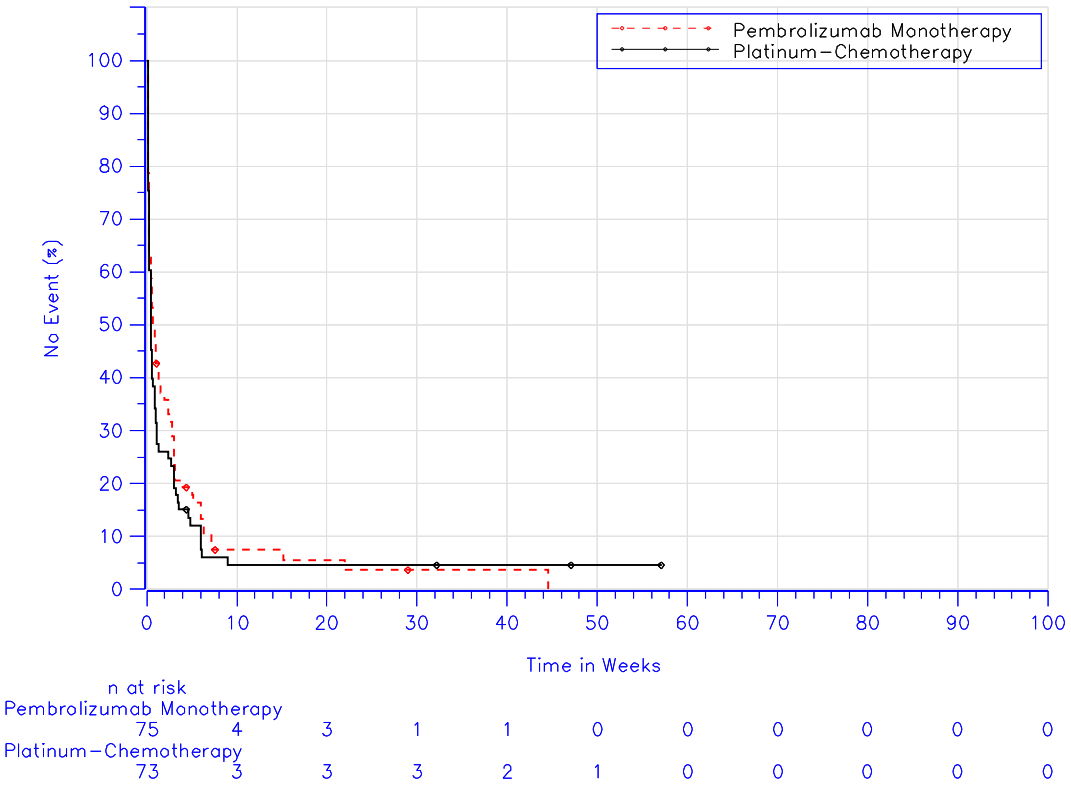
Studie: KEYNOTE 024[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	75	71 (94,7)	0,7 [0,4; 1,3]	73	69 (94,5)	0,4 [0,3; 0,7]	0,85 [0,61; 1,19]	0,343
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	75	32 (42,7)	54,1 [26,6; -]	73	30 (41,1)	Nicht erreicht [17,0; -]	1,04 [0,63; 1,71]	0,881
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	75	37 (49,3)	43,3 [14,9; -]	73	46 (63,0)	6,4 [5,1; 15,9]	0,63 [0,41; 0,98]	0,039
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	75	10 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	15 (20,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,27; 1,35]	0,222

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 024 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,85 (95 %-KI: [0,61; 1,19]; p = 0,343) (Tabelle 4-236 und Abbildung 4-177). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Die mediane Behandlungsdauer unter Pembrolizumab-Monotherapie betrug 7,1 Monate und unter platinbasierter Chemotherapie 3,5 Monate. 94,7 % der Patienten im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm erfuhren im Laufe der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis vs. 94,5 % der Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm.

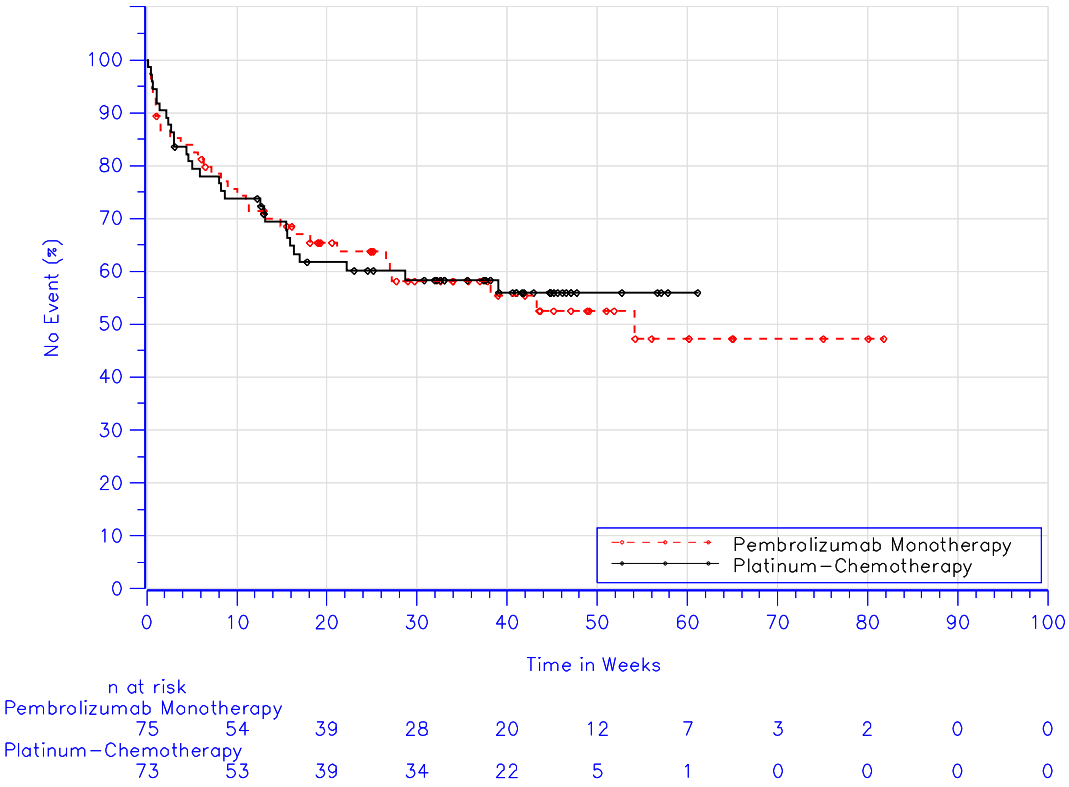


Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-177: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09. Mai 2016)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 024 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 1,04 (95 %-KI: [0,63; 1,71]; p = 0,881) (Tabelle 4-236 und Abbildung 4-178). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist statistisch nicht signifikant. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit einer nicht-plattenepithelialen Histologie aus der Studie KEYNOTE 024 unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 42,7 % der Patienten auf, im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 41,1 % der Patienten.

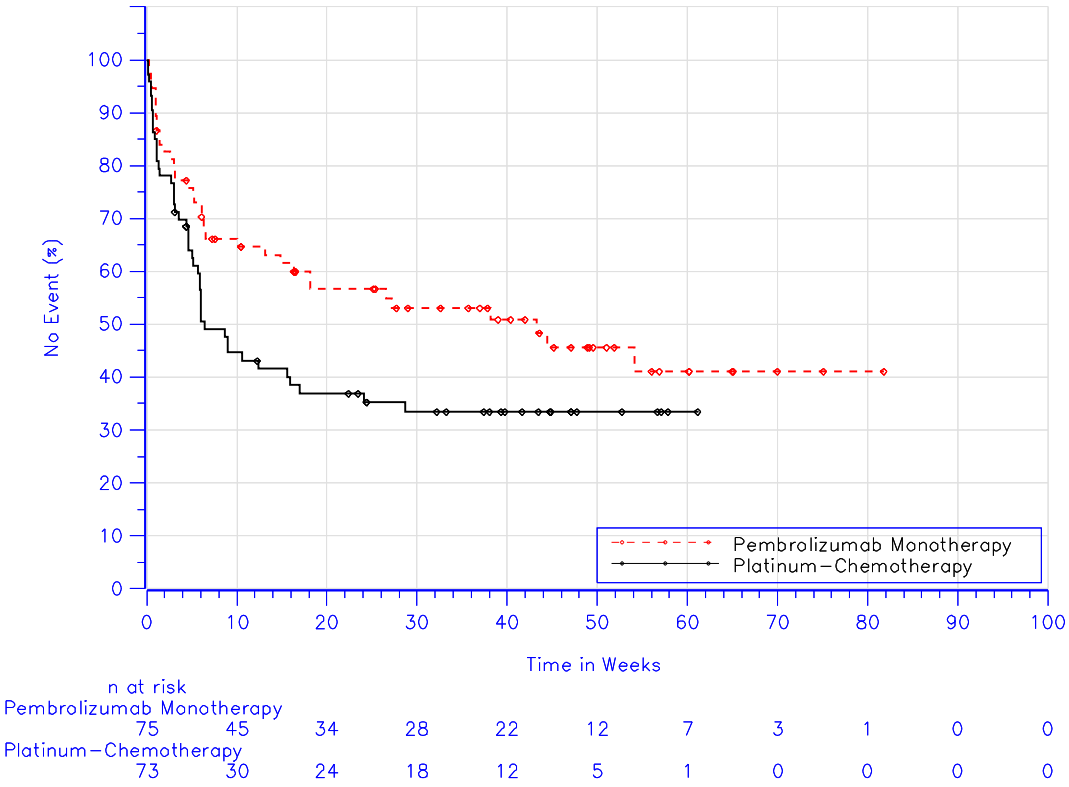


Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-178: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09. Mai 2016)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 024 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,63 (95 %-KI: [0,41; 0,98]; p = 0,039) (Tabelle 4-236 und Abbildung 4-179). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) von Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist statistisch signifikant. Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) traten in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit einer nicht-plattenepithelialen Histologie aus der Studie KEYNOTE 024 unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 49,3 % der Patienten auf, im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 63,0 % der Patienten.

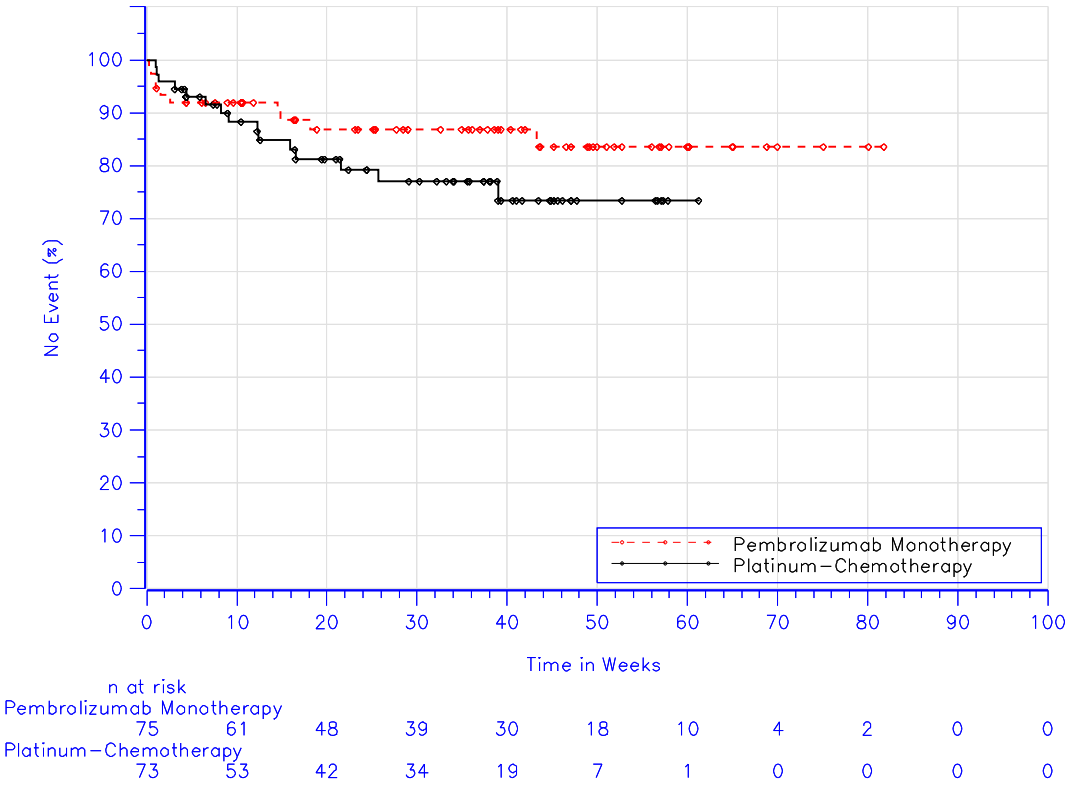


Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-179: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09. Mai 2016)

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 024 für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,61 (95 %-KI: [0,27; 1,35]; p = 0,222) (Tabelle 4-236 und Abbildung 4-180). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschten Ereignissen von Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist statistisch nicht signifikant. Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen traten in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit einer nicht-plattenepithelialen Histologie aus der Studie KEYNOTE 024 unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 13,3% der Patienten auf, im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 20,5 % der Patienten.



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-180: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09. Mai 2016)

Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-237: Ergebnisse für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5), Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus der Studie KEYNOTE 042 für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit der zVT

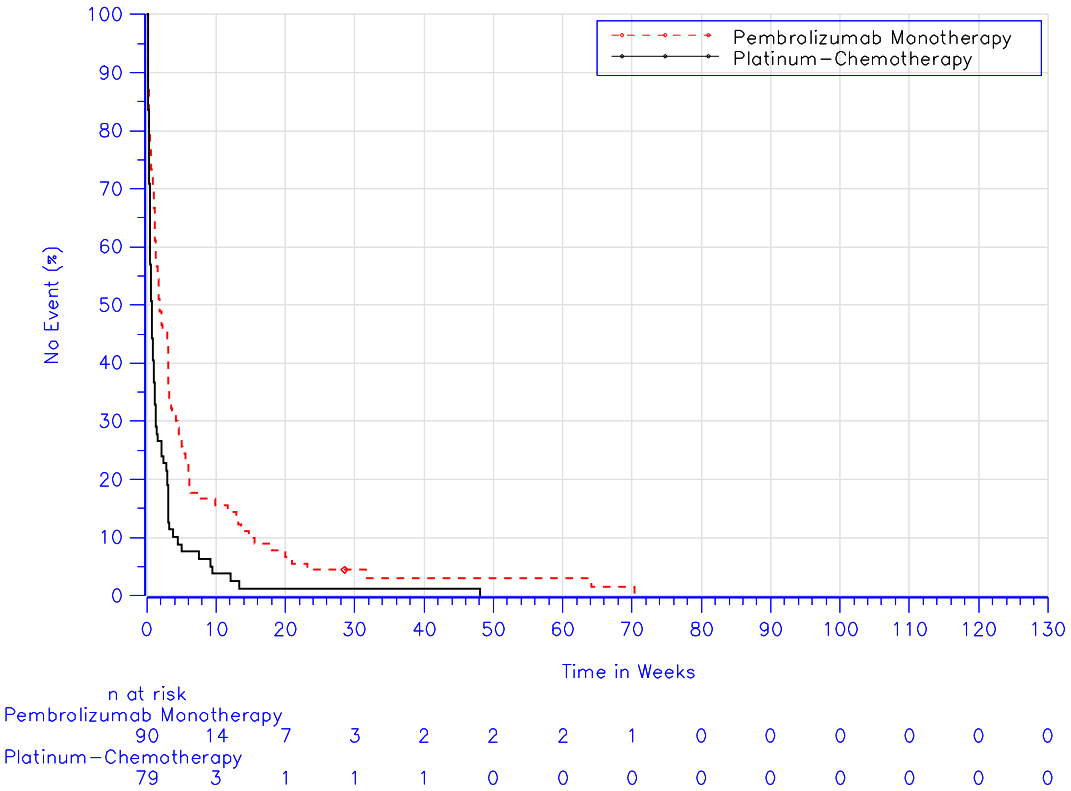
Studie: KEYNOTE 042[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	90	89 (98,9)	1,9 [1,3; 3,1]	79	79 (100,0)	0,7 [0,4; 1,0]	0,54 [0,39; 0,73]	< 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	90	48 (53,3)	42,3 [24,1; 90,1]	79	20 (25,3)	Nicht erreicht [75,7; -]	2,37 [1,40; 3,99]	0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	90	51 (56,7)	31,6 [16,4; 54,6]	79	46 (58,2)	19,9 [12,1; 39,3]	0,86 [0,58; 1,29]	0,476
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	90	17 (18,9)	Nicht erreicht [80,1; -]	79	13 (16,5)	Nicht erreicht [75,7; -]	1,05 [0,51; 2,17]	0,898

a: Datenschnitt: 26. Februar 2018
b:Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated Population (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Carboplatin/Pemetrexed
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 042 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit nicht-plattenepithelialem NSCLC ein HR von 0,54 (95 %-KI: [0,39; 0,73]; p < 0,001) (Tabelle 4-237 und Abbildung 4-181). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist statistisch signifikant. Die mediane Behandlungsdauer unter Pembrolizumab-Monotherapie betrug 5,3 Monate und unter platinbasierter Chemotherapie 5,7 Monate. Fast jeder Patient erfuhr im Laufe der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis (98,9 % unter Pembrolizumab-Monotherapie vs. 100,0 % unter platinbasierter Chemotherapie).

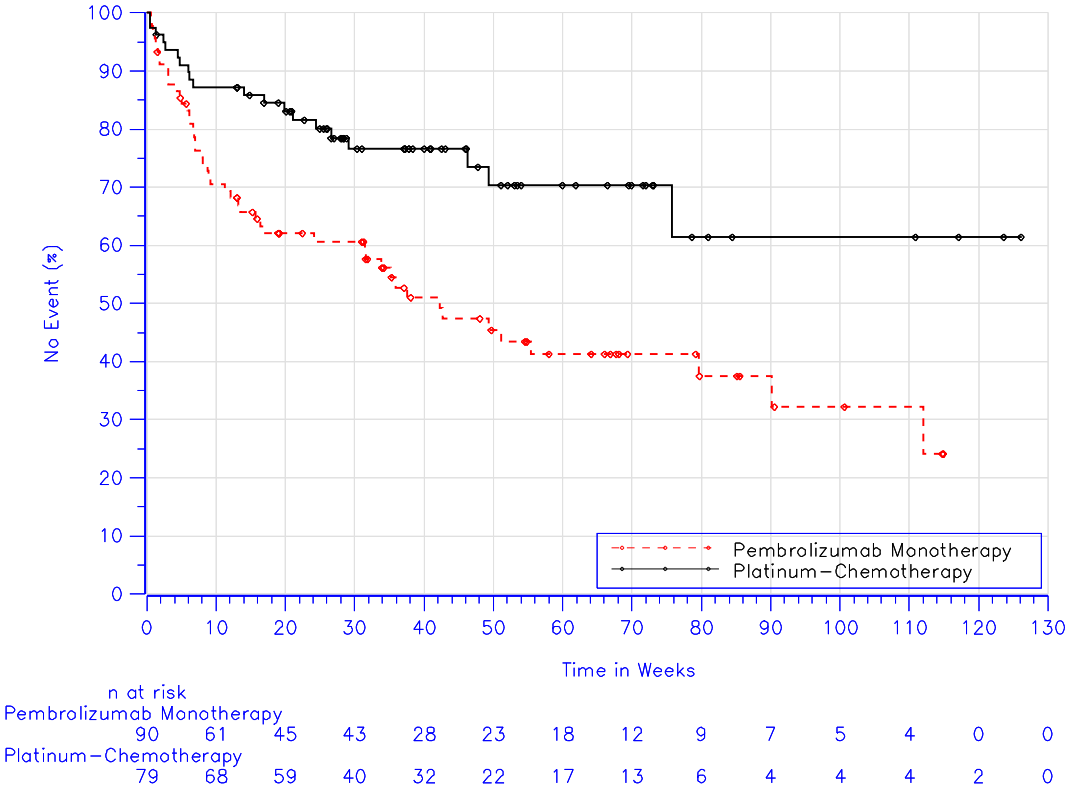


Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-181: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 042 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 2,37 (95 %-KI: [1,40; 3,99]; p = 0,001) (Tabelle 4-237 und Abbildung 4-182). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist statistisch signifikant zum Vorteil der platinbasierten Chemotherapie. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit einer nicht-plattenepithelialen Histologie aus der Studie KEYNOTE 042 unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 53,3 % der Patienten auf, im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 25,3 % der Patienten.

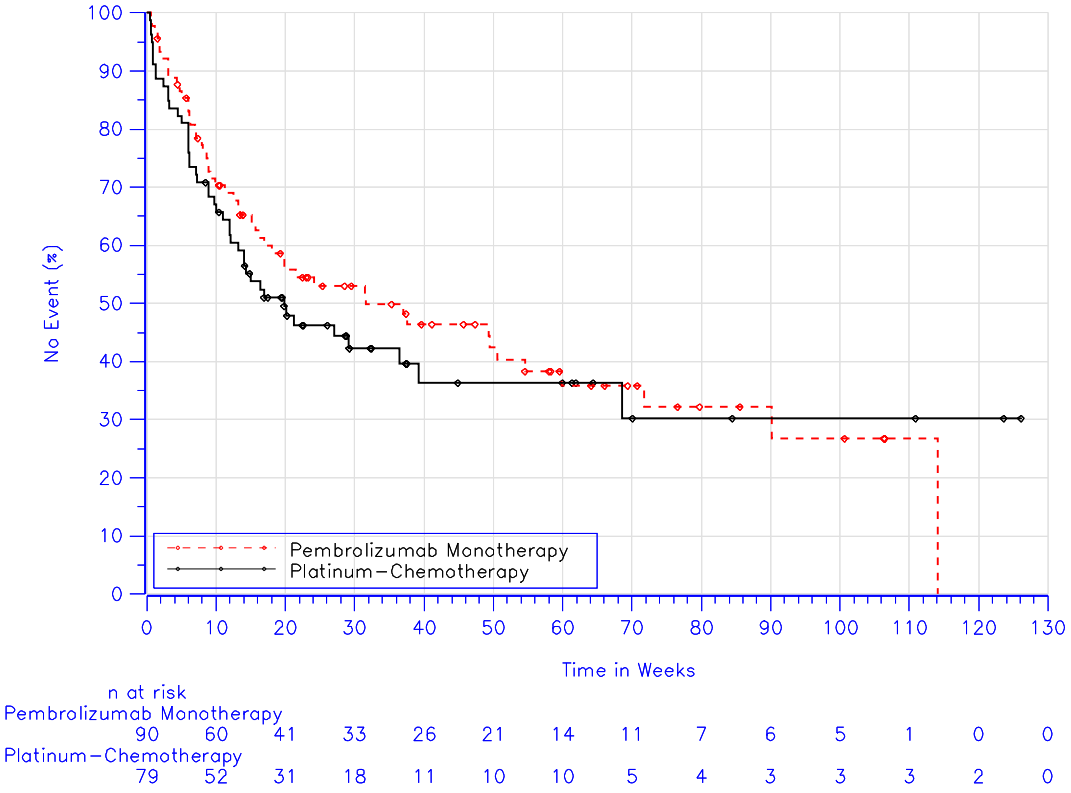


Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-182: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 042 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,86 (95 %-KI: [0,58; 1,29]; p = 0,476) (Tabelle 4-237 und Abbildung 4-183). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) von Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) traten in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit einer nicht-plattenepithelialen Histologie aus der Studie KEYNOTE 042 unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 56,7 % der Patienten auf, im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 58,2 % der Patienten.

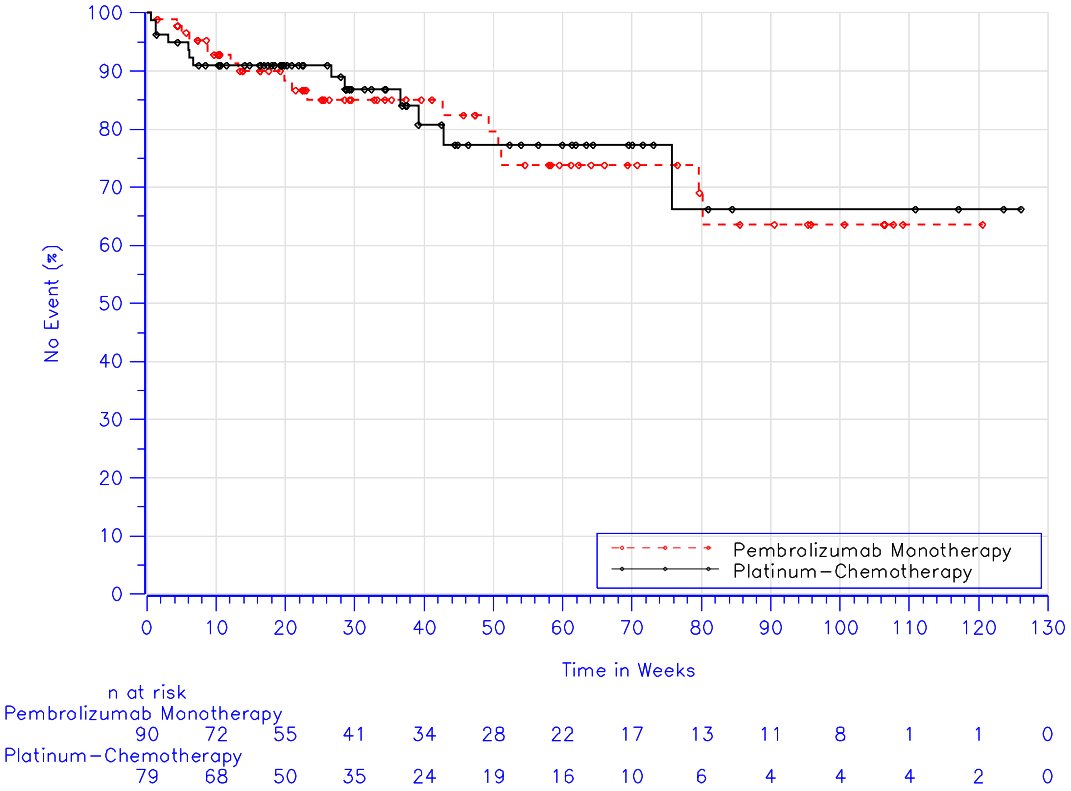


Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-183: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 042 für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 1,05 (95 %-KI: [0,51; 2,17]; p = 0,898) (Tabelle 4-237 und Abbildung 4-184). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschten Ereignissen von Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist statistisch nicht signifikant. Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen traten in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit einer nicht-plattenepithelialen Histologie aus der Studie KEYNOTE 042 unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 18,9 % der Patienten auf, im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 16,5 % der Patienten.



Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-184: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) und Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen jeweils gegliedert nach SOC und PT

Im Folgenden werden Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) und Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen gegliedert nach Systemorganklassen für die Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G sowie für die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 separat dargestellt. Die Systematik zur Darstellung richtet sich hierbei nach dem in Tabelle 4-238 beschriebenen Vorgehen.

Tabelle 4-238: Systematik zur Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT

Kategorie	**Darstellung der SOC (Kriterium)**	**Darstellung Kaplan-Meier Kurve der SOC (Kriterium)**	**Darstellung von PTs (Kriterien)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Inzidenz ≥ 0%	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT ≥10 % in einem der Behandlungsarme
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Inzidenz ≥ 0%	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT ≥1 % in einem der Behandlungsarme
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Inzidenz ≥ 0%	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT ≥2 % in einem der Behandlungsarme
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Inzidenz ≥ 0%	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT ≥1 % in einem der Behandlungsarme
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Term			

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-239: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 189

Studie: KEYNOTE 189[a]	**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	84	56 (66,7)	12,0 [9,0; 17,7]	38	19 (50,0)	15,9 [11,0; -]	1,41 [0,83; 2,37]	0,200
Herzerkrankungen	84	7 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	38	4 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,58 [0,17; 2,01]	0,389
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	84	10 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	38	7 (18,4)	Nicht erreicht [34,1; -]	0,46 [0,17; 1,24]	0,127
Endokrine Erkrankungen	84	10 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	38	3 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,32; 4,26]	0,819
Augenerkrankungen	84	26 (31,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	9 (23,7)	Nicht erreicht [28,3; -]	1,15 [0,54; 2,47]	0,718
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	84	69 (82,1)	2,2 [0,9; 5,1]	38	28 (73,7)	2,6 [0,7; 6,1]	1,07 [0,69; 1,66]	0,772
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	84	64 (76,2)	8,0 [3,3; 15,3]	38	31 (81,6)	4,4 [2,7; 8,1]	0,66 [0,42; 1,02]	0,060
Leber- und Gallenerkrankungen	84	5 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	84	4 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	84	53 (63,1)	27,7 [19,3; 35,6]	38	18 (47,4)	36,4 [9,1; -]	1,09 [0,64; 1,88]	0,742
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	84	14 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	38	3 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,70 [0,48; 5,95]	0,410
Untersuchungen	84	46 (54,8)	25,3 [17,3; 51,9]	38	13 (34,2)	Nicht erreicht [15,0; -]	1,45 [0,78; 2,69]	0,237
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	84	44 (52,4)	30,1 [13,9; -]	38	22 (57,9)	7,9 [3,6; -]	0,70 [0,42; 1,18]	0,179
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	84	32 (38,1)	Nicht erreicht [31,6; -]	38	18 (47,4)	24,1 [11,0; -]	0,64 [0,36; 1,14]	0,131
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	84	3 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	38	5 (13,2)	Nicht erreicht [36,3; -]	0,17 [0,04; 0,75]	0,019
Erkrankungen des Nervensystems	84	36 (42,9)	48,0 [25,7; -]	38	18 (47,4)	35,6 [7,9; -]	0,72 [0,40; 1,28]	0,260
Produkt-assoziierte Probleme	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	84	11 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	38	8 (21,1)	68,9 [68,9; -]	0,57 [0,23; 1,42]	0,227

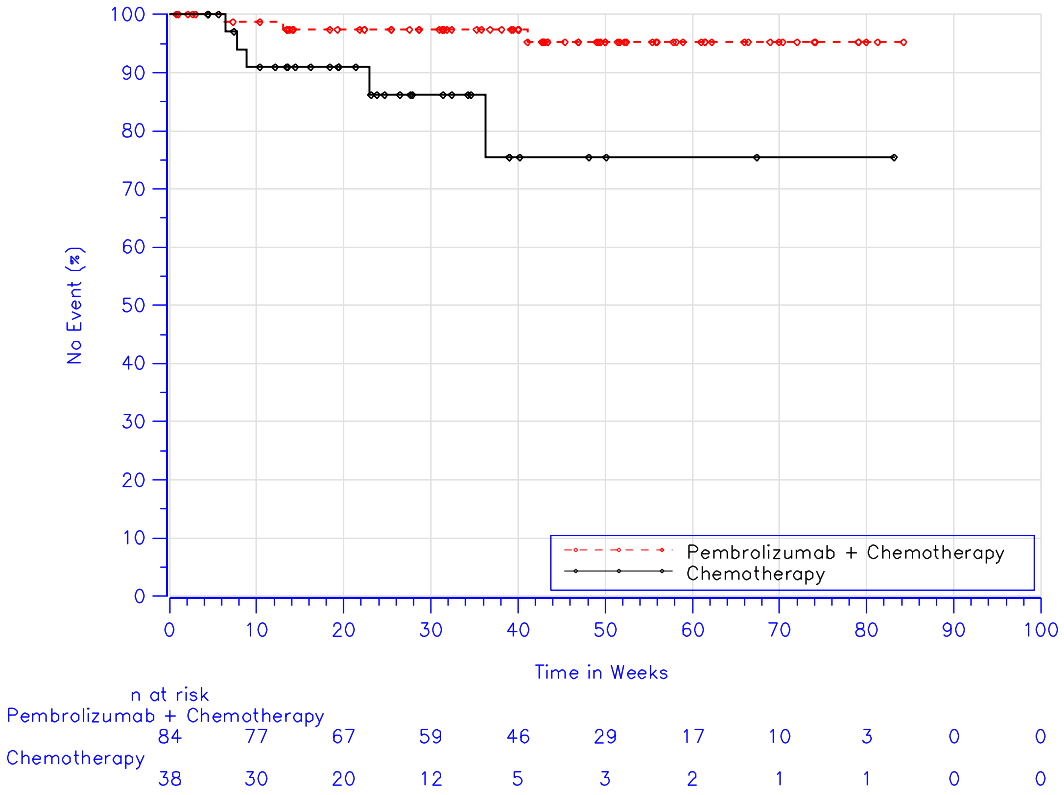
Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	84	16 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	3 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,84 [0,53; 6,37]	0,338
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	84	8 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	38	1 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,02 [0,38; 24,29]	0,299
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	84	50 (59,5)	21,1 [12,4; 38,1]	38	27 (71,1)	10,3 [6,1; 21,3]	0,62 [0,39; 1,00]	0,0501
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	84	34 (40,5)	48,3 [26,4; -]	38	22 (57,9)	9,1 [3,4; -]	0,44 [0,26; 0,77]	0,004
Gefäßerkrankungen	84	15 (17,9)	Nicht erreicht [-; -]	38	3 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,58 [0,45; 5,51]	0,477

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 189 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in den folgenden Systemorganklassen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-239):

- Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (Abbildung 4-185) traten bei 3,6 % der Patienten im Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie-Arm vs. 13,2 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 0,17; 95 %-KI: [0,04; 0,75]; p = 0,019):
    - PT mit ≥ 10 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):
        - Keine.

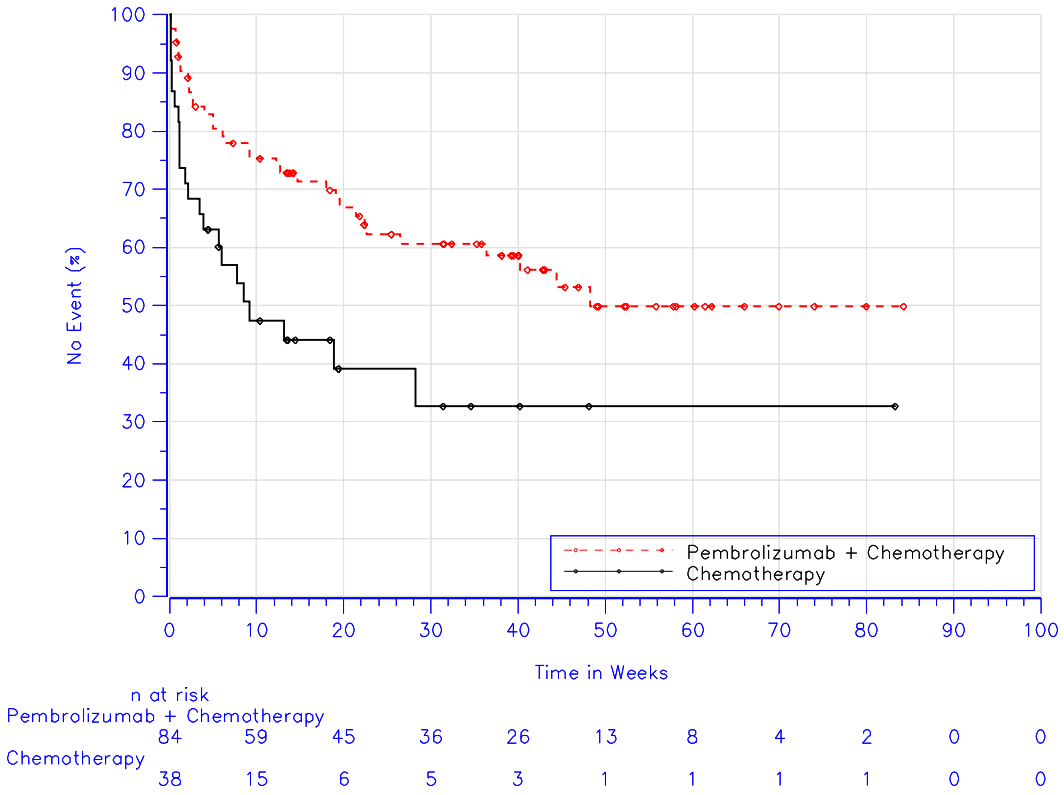


Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-185: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) bei Unerwünschten Ereignissen gesamt für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189

- Die Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ist mit einem exakten p-Wert von p = 0,0501 statistisch nicht signifikant (59,5 % im Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie-Arm vs. 71,1 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 0,62; 95 %-KI: [0,39; 1,00]; p = 0,050)

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 4-186) (40,5 % im Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie-Arm vs. 57,9 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 0,44; 95 %-KI: [0,26; 0,77]; p = 0,004):
    - PT mit ≥ 10 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):
        - Keine.



Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-186: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bei Unerwünschten Ereignissen gesamt für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189

In der Studie KEYNOTE 189 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-239).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-240: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 189

Studie: KEYNOTE 189[a]	**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	84	9 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	38	3 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,15 [0,31; 4,29]	0,832
Herzerkrankungen	84	2 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	38	2 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,36 [0,05; 2,62]	0,313
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	1 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	84	10 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	38	3 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,39; 5,19]	0,590
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	84	5 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	4 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,54 [0,14; 2,01]	0,359
Leber- und Gallenerkrankungen	84	1 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	84	14 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	38	5 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,39; 3,02]	0,880
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	84	3 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	84	2 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	84	3 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	38	1 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,10; 10,01]	1,000
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	84	2 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	38	1 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,07; 8,34]	0,814
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	84	2 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	38	2 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,32 [0,04; 2,41]	0,271
Erkrankungen des Nervensystems	84	5 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Psychiatrische Erkrankungen	84	3 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	84	4 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	84	1 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	84	10 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	38	5 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,26; 2,25]	0,625
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	1 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	84	1 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 189 zeigt sich in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-240).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-241: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 189

Studie: KEYNOTE 189[a]	**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	84	28 (33,3)	Nicht erreicht [52,3; -]	38	8 (21,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,70; 3,38]	0,286
Herzerkrankungen	84	3 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	38	2 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,54 [0,09; 3,31]	0,502
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	1 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	84	16 (19,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	2 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	3,36 [0,77; 14,66]	0,107
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	84	18 (21,4)	Nicht erreicht [-; -]	38	6 (15,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,44; 2,79]	0,839
Leber- und Gallenerkrankungen	84	2 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	84	14 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	38	4 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,39; 3,69]	0,743
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	84	6 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	84	11 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	38	3 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [0,38; 4,97]	0,626
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	84	11 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	38	3 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,37; 4,82]	0,661
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	84	6 (7,1)	Nicht erreicht [76,6; -]	38	2 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,17; 4,48]	0,883
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	84	2 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	38	2 (5,3)	72,1 [72,1; -]	0,21 [0,03; 1,54]	0,124
Erkrankungen des Nervensystems	84	7 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Psychiatrische Erkrankungen	84	2 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	84	5 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	84	2 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	84	11 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	38	6 (15,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,24; 1,78]	0,400
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	84	3 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	84	3 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	38	2 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,40 [0,06; 2,51]	0,325

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 189 zeigt sich in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-241).

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-242: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 189

Studie: KEYNOTE 189[a]	**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	84	3 (3,6)	83,3 [83,3; -]	38	1 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,09; 8,73]	0,910
Herzerkrankungen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	84	3 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	84	2 (2,4)	Nicht erreicht [74,3; -]	38	1 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,06; 7,31]	0,728
Leber- und Gallenerkrankungen	84	2 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	84	2 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	84	5 (6,0)	82,1 [82,1; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	84	2 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	1 (2,6)	85,7 [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	84	2 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Psychiatrische Erkrankungen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	84	4 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	84	5 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	1 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,18; 13,54]	0,695
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	84	1 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 189 zeigt sich in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-242).

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-243: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 021G

Studie: KEYNOTE 021G[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10	6 (60,0)	29,6 [1,3; -]	10	7 (70,0)	17,1 [1,3; 37,1]	0,53 [0,16; 1,71]	0,288
Herzerkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [3,1; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [6,4; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	10	3 (30,0)	Nicht erreicht [3,1; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	10	5 (50,0)	51,4 [3,1; -]	10	4 (40,0)	15,1 [3,7; -]	0,76 [0,18; 3,21]	0,711
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10	10 (100,0)	0,6 [0,3; 1,1]	10	10 (100,0)	1,6 [0,3; 5,4]	1,30 [0,52; 3,24]	0,569
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10	8 (80,0)	11,9 [0,6; 21,1]	10	6 (60,0)	9,9 [0,7; -]	1,23 [0,42; 3,60]	0,707
Leber- und Gallenerkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10	8 (80,0)	19,7 [0,4; 34,7]	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [0,4; -]	1,32 [0,39; 4,47]	0,660
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10	3 (30,0)	53,6 [1,7; -]	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [5,1; -]	0,90 [0,14; 5,84]	0,908
Untersuchungen	10	6 (60,0)	18,1 [0,6; -]	10	6 (60,0)	13,1 [0,7; 39,0]	0,83 [0,26; 2,63]	0,754
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10	8 (80,0)	21,1 [0,6; 33,4]	10	6 (60,0)	28,1 [1,9; 39,0]	1,17 [0,40; 3,41]	0,770
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10	6 (60,0)	43,0 [6,0; 81,4]	10	6 (60,0)	15,0 [2,6; -]	0,39 [0,11; 1,43]	0,156
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [21,4; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	10	8 (80,0)	14,6 [4,0; 35,4]	10	5 (50,0)	35,1 [0,7; -]	1,21 [0,39; 3,72]	0,741
Produkt-assoziierte Probleme	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	10	4 (40,0)	63,1 [1,3; -]	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [1,9; -]	1,36 [0,23; 8,17]	0,739
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10	3 (30,0)	Nicht erreicht [0,3; -]	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [17,9; -]	1,53 [0,15; 15,54]	0,720

Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [12,1; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10	5 (50,0)	33,4 [3,1; -]	10	7 (70,0)	7,9 [0,6; -]	0,28 [0,08; 1,00]	0,0497
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10	7 (70,0)	16,6 [0,3; -]	10	5 (50,0)	25,0 [1,3; -]	1,33 [0,42; 4,22]	0,632
Soziale Umstände	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	10	3 (30,0)	Nicht erreicht [20,7; -]	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [0,3; -]	2,06 [0,21; 20,08]	0,533

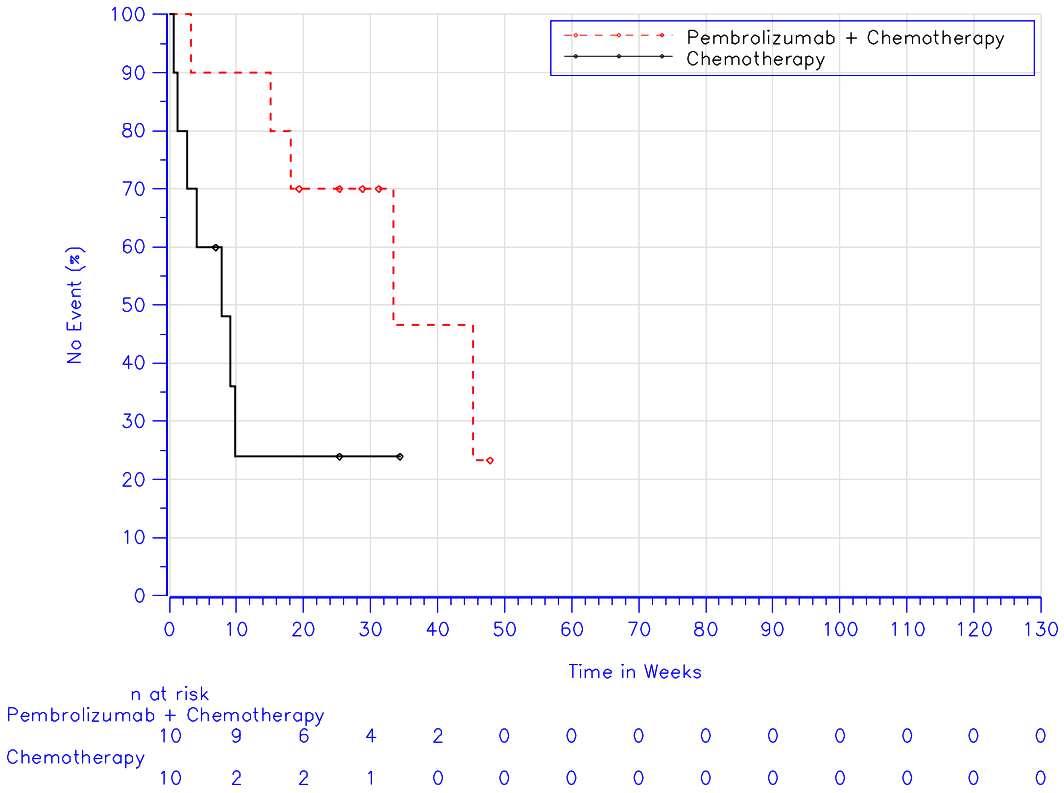
a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 021G zeigt sich in der Population mit einem TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in der folgenden Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-243):

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 4-188) (50,0 % im Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie-Arm vs. 70,0 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 0,28; 95 %-KI: [0,08; 1,00]; p < 0,0497)
  - PT mit ≥ 10 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):
    - Husten (10,0 % im Pembrolizumab-Kombinations-Arm vs. 30,0 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm)
    - Dyspnoe (20 % im Pembrolizumab-Kombinations-Arm vs. 20 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm)
    - Belastungsdyspnoe (0 % im Pembrolizumab-Kombinations-Arm vs. 20,0 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm)

- Epistaxis (10 % im Pembrolizumab-Kombinations-Arm vs. 10 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm)
- Lungenembolie (10 % im Pembrolizumab-Kombinations-Arm vs. 10 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm)
- Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (0 % im Pembrolizumab-Kombinations-Arm vs. 10 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm)
- Dysphonie (10 % im Pembrolizumab-Kombinations-Arm vs. 0 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm)
- Nasenverstopfung (10 % im Pembrolizumab-Kombinations-Arm vs. 0 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm)
- Husten mit Auswurf (0 % im Pembrolizumab-Kombinations-Arm vs. 10 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm)
- Allergische Rhinitis (0 % im Pembrolizumab-Kombinations-Arm vs. 10 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm)
- Rhinorrhoe (10 % im Pembrolizumab-Kombinations-Arm vs. 0 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm)
- Sinus Sekretstauung (0 % im Pembrolizumab-Kombinations-Arm vs. 10 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm)



Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-187: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 021G

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-244: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 021G

Studie: KEYNOTE 021G[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [28,3; -]	10	3 (30,0)	37,1 [8,9; -]	0,14 [0,01; 1,42]	0,097
Herzerkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [3,1; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [0,4; -]	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [0,6; -]	0,52 [0,05; 5,71]	0,591
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [19,7; -]	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [0,6; -]	0,38 [0,03; 4,28]	0,432
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [32,3; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 021G[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [4,6; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Soziale Umstände	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [42,0; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 021G zeigt sich in der Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-244).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit einem TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-245: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 021G

Studie: KEYNOTE 021G[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10	3 (30,0)	Nicht erreicht [9,7; -]	10	4 (40,0)	37,1 [2,3; 37,1]	0,29 [0,05; 1,66]	0,163
Herzerkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [0,4; -]	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [0,4; -]	0,21 [0,02; 1,93]	0,170
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [20,7; -]	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [0,6; -]	0,32 [0,03; 3,82]	0,370
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [24,3; -]	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [9,9; -]	0,93 [0,08; 10,84]	0,952
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [2,6; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [6,7; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [32,3; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 021G[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [4,6; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Soziale Umstände	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [42,0; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 021G zeigt sich in der Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-245).

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-246: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 021G

Studie: KEYNOTE 021G[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**	
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [51,0; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [24,3; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [79,7; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [32,3; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 021G[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**	
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Soziale Umstände	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 021G zeigt sich in der Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-246).

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥50 %)

Tabelle 4-247: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 024

Studie: KEYNOTE 024[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	75	15 (20,0)	Nicht erreicht [57,9; -]	73	47 (64,4)	9,0 [6,0; 12,7]	0,20 [0,11; 0,36]	< 0,001
Herzerkrankungen	75	8 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	73	11 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,27; 1,70]	0,415
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	75	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	2 (2,7)	Nicht erreicht [49,6; -]	0,37 [0,03; 4,29]	0,429
Endokrine Erkrankungen	75	9 (12,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	3 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,16 [0,85; 11,68]	0,085
Augenerkrankungen	75	4 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	12 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,30 [0,10; 0,92]	0,035
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	75	46 (61,3)	10,7 [5,6; 24,0]	73	56 (76,7)	1,1 [0,7; 3,3]	0,51 [0,34; 0,76]	< 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	75	48 (64,0)	6,3 [2,9; 15,1]	73	50 (68,5)	3,3 [1,1; 5,9]	0,86 [0,58; 1,28]	0,451
Leber- und Gallenerkrankungen	75	2 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	75	4 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	75	32 (42,7)	41,1 [20,7; 59,9]	73	32 (43,8)	30,4 [15,1; -]	0,84 [0,51; 1,37]	0,477
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	75	11 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	73	4 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,68 [0,85; 8,45]	0,093
Untersuchungen	75	33 (44,0)	36,0 [12,4; -]	73	42 (57,5)	19,0 [6,1; 32,6]	0,67 [0,43; 1,06]	0,091
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	75	31 (41,3)	Nicht erreicht [16,0; -]	73	43 (58,9)	6,0 [3,1; -]	0,54 [0,34; 0,86]	0,009
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	75	31 (41,3)	35,1 [20,4; -]	73	23 (31,5)	Nicht erreicht [27,1; -]	1,33 [0,78; 2,28]	0,299
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	75	3 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	1 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,65 [0,27; 25,61]	0,401
Erkrankungen des Nervensystems	75	23 (30,7)	Nicht erreicht [49,6; -]	73	28 (38,4)	Nicht erreicht [20,7; -]	0,71 [0,40; 1,24]	0,224
Produkt-assoziierte Probleme	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	75	12 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	11 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,45; 2,34]	0,941
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	75	3 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	11 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,22 [0,06; 0,79]	0,021

Studie: KEYNOTE 024[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	75	3 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	75	34 (45,3)	41,1 [11,0; -]	73	34 (46,6)	30,1 [15,6; -]	0,96 [0,60; 1,55]	0,868
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	75	35 (46,7)	36,4 [13,3; -]	73	15 (20,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,70 [1,47; 4,95]	0,001
Soziale Umstände	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	75	5 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	73	8 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,20; 1,84]	0,372

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 024 zeigt sich in der Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in den folgenden Systemorganklassen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-247).

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 4-188)
  (20,0 % im Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie-Arm vs. 64,4 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 0,20; 95 %-KI: [0,11; 0,36]; p < 0,001)
  - PT mit ≥ 10 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):
    - Anämie (12,0 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm vs. 53,4 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm)
    - Neutropenie (1,3 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm vs. 16,4 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm)

- Augenerkrankungen (Abbildung 4-189)
  (5,3 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm vs. 16,4 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 0,30; 95 %-KI: [0,10; 0,92]; p = 0,035)

  - PT mit ≥ 10 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):

    - Keine

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 4-190)
  (61,3 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm vs. 76,7 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 0,51; 95 %-KI: [0,34; 0,76]; p < 0,001)

  - PT mit ≥ 10 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):

    - Übelkeit (20,0 % vs. 46,6 %)
    - Verstopfung (25,3 % vs. 28,8 %)
    - Diarrhö (22,7 % vs. 24,7%)
    - Erbrechen (8,0 % vs. 24,7 %)
    - Stomatitis (9,3 % vs. 15,1 %)

- Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (Abbildung 4-191)
  (41,3 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm vs. 58,9 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 0,54; 95 %-KI: [0,34; 0,86]; p = 0,009)

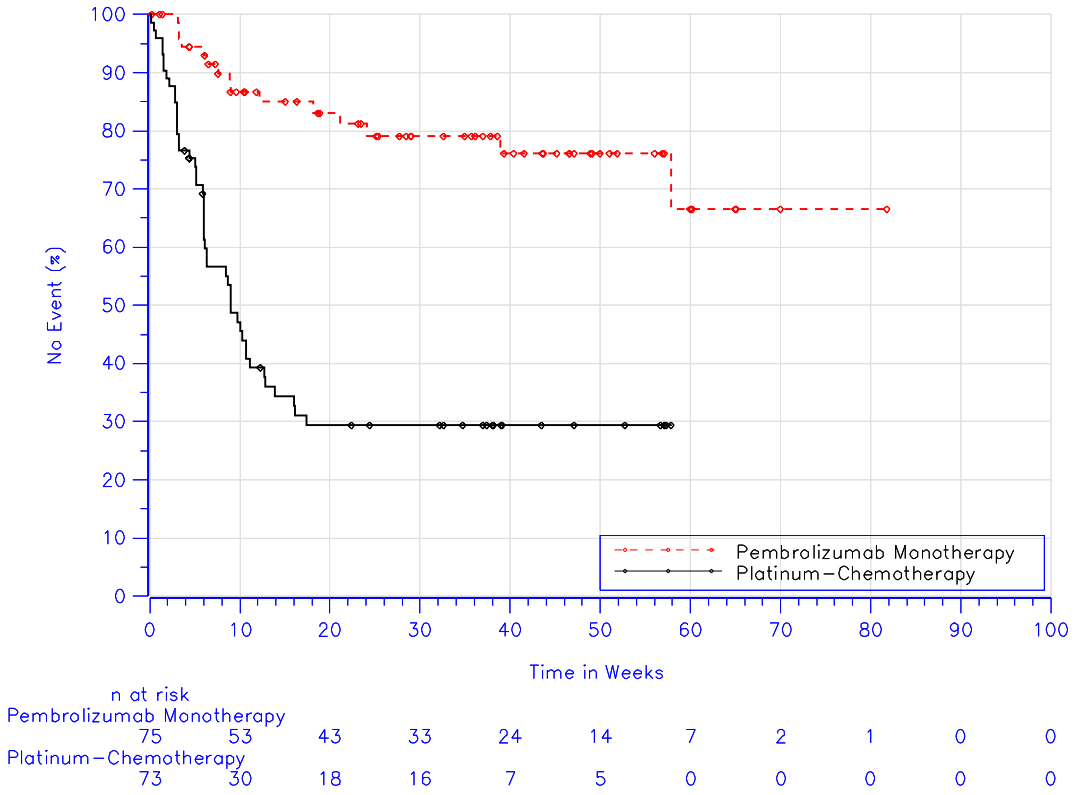
  - PT mit ≥ 10 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):

    - Appetit vermindert (26,7 % vs. 39,7 %)

- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Abbildung 4-192)
  (4,0 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm vs. 15,1 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 0,22; 95 %-KI: [0,06; 0,79]; p = 0,021)

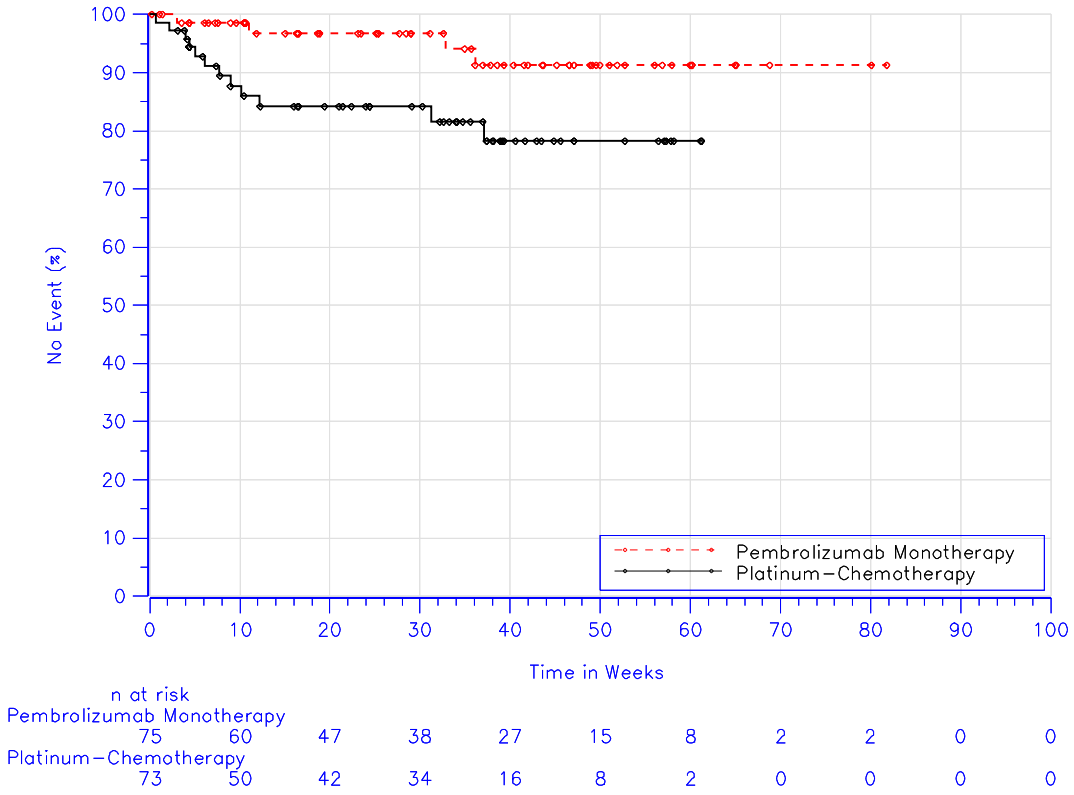
  - PT mit ≥ 10 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):

    - keine



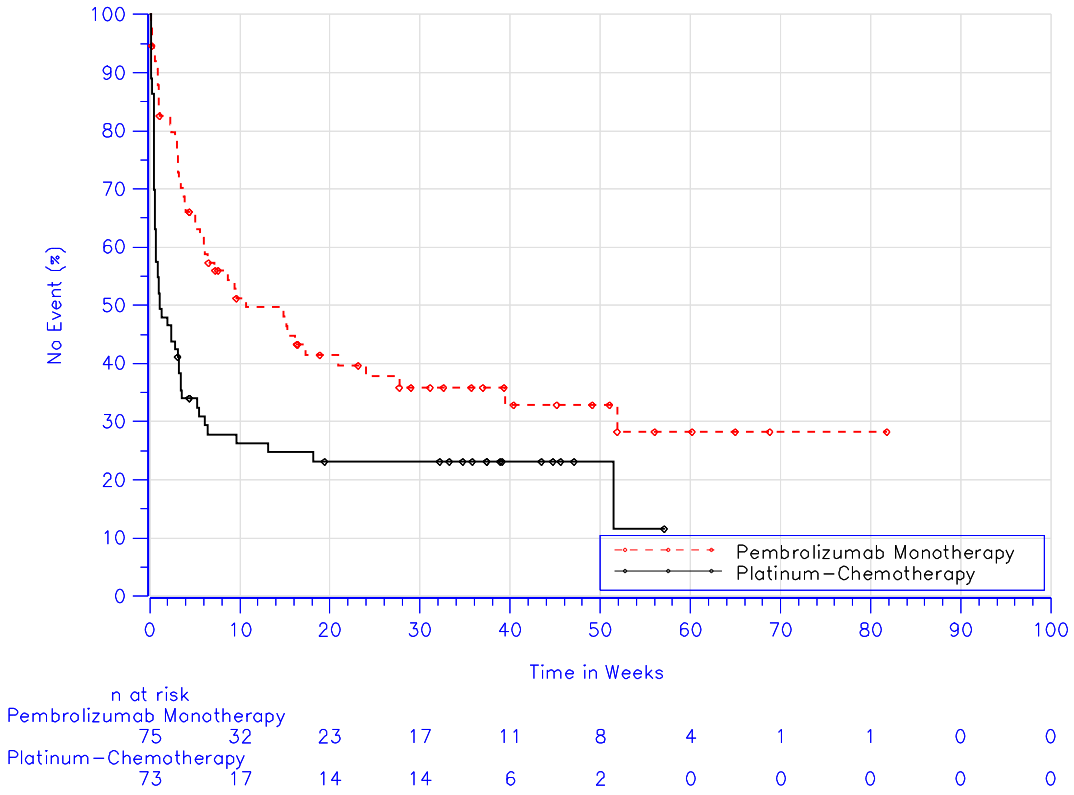
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-188: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems des Endpunktes Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 024



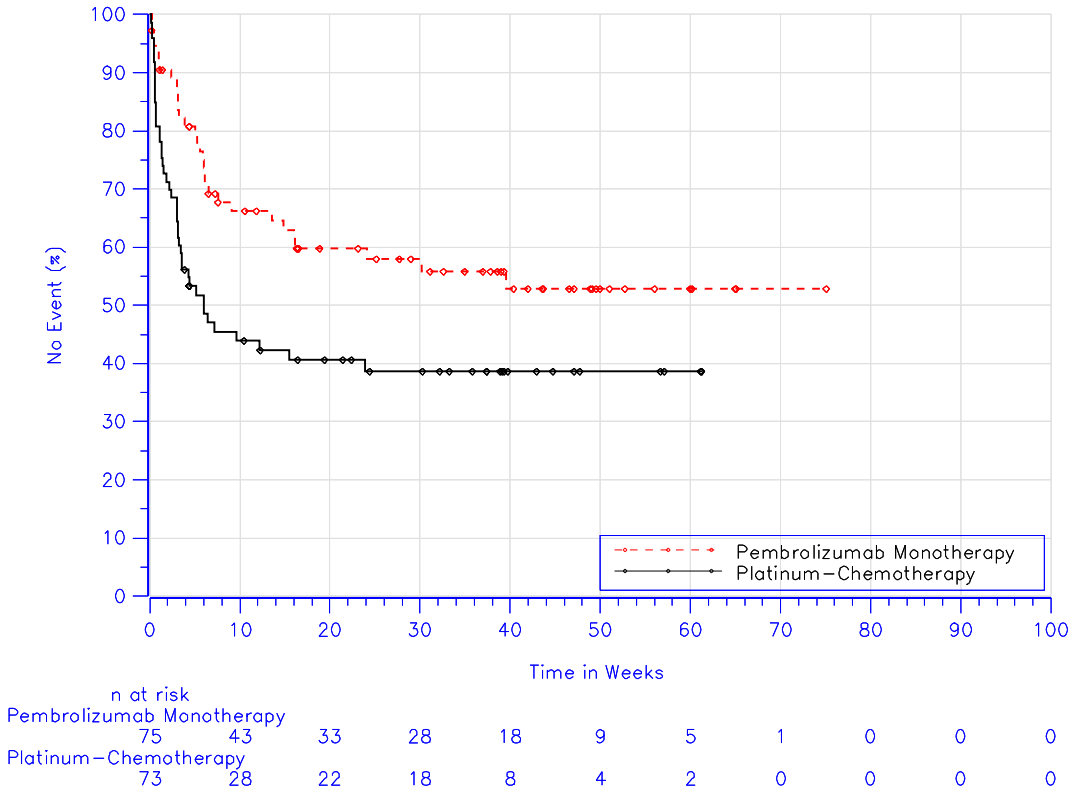
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-189: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Augenerkrankungen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 024



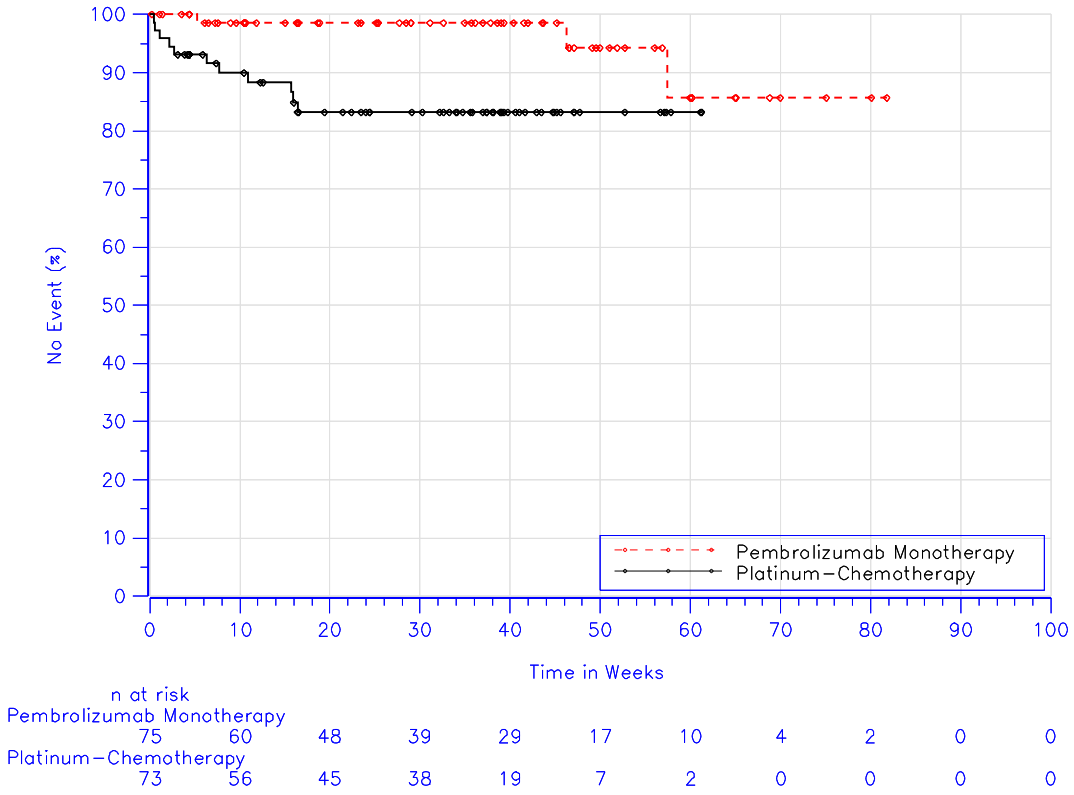
Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-190: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 024



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-191: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 024

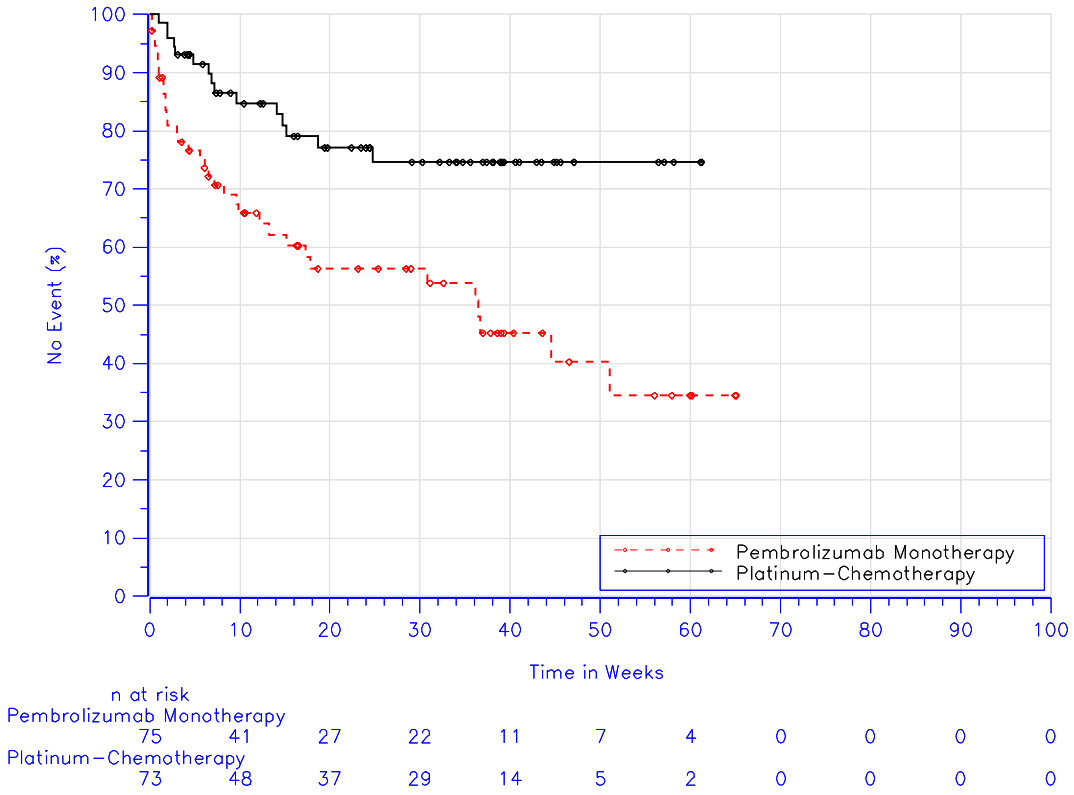


Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-192: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Nieren und Harnwege des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 024

In der Studie KEYNOTE 024 zeigt sich in der Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in der folgenden Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-247).

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 4-193)
  (46,7 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm vs. 20,5 % im Chemotherapie-Arm; HR: 2,70; 95 %-KI: [1,47; 4,95]; p = 0,001)
  - PT mit ≥ 10 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):
    - Ausschlag (16,0 % vs. 2,7 %)
    - Juckreiz (16,0 % vs. 1,4 %)



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-193: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 024

In allen weiteren Systemorganklassen zeigte sich im Rahmen der Studie KEYNOTE 024 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-248: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 024

Studie: KEYNOTE 024[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	75	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	4 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,24 [0,03; 2,11]	0,196
Herzerkrankungen	75	2 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	73	7 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,28 [0,06; 1,34]	0,111
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	75	3 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	3 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,19; 4,66]	0,939
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	75	5 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	73	1 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	4,38 [0,51; 37,75]	0,179
Leber- und Gallenerkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	75	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	75	10 (13,3)	Nicht erreicht [57,4; -]	73	12 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,31; 1,67]	0,436
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	75	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	75	2 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	73	1 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,86 [0,17; 20,56]	0,611
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	75	2 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	73	3 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,09; 3,44]	0,537
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	75	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	2 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,49 [0,04; 5,35]	0,555
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	75	2 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	75	2 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	73	2 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,14; 6,85]	0,972
Produkt-assoziierte Probleme	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	4 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 024[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	75	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	75	13 (17,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	5 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,68 [0,95; 7,52]	0,061
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Soziale Umstände	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; TPC: Treatment of Physician's Choice

In der Studie KEYNOTE 024 zeigt sich in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-248).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥50 %)

Tabelle 4-249: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 024

Studie: KEYNOTE 024[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	75	3 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	21 (28,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,12 [0,04; 0,40]	< 0,001
Herzerkrankungen	75	3 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	6 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,48 [0,12; 1,92]	0,300
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	75	3 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	6 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,11; 1,83]	0,267
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	75	5 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	73	8 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,54 [0,17; 1,67]	0,282
Leber- und Gallenerkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	75	12 (16,0)	Nicht erreicht [57,4; -]	73	15 (20,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,33; 1,52]	0,376
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	75	4 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	7 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,53 [0,15; 1,80]	0,305
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	75	7 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	14 (19,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,18; 1,12]	0,086
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	75	2 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	73	2 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,14; 7,14]	0,995
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	75	2 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	73	1 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,68 [0,15; 18,71]	0,673
Erkrankungen des Nervensystems	75	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	3 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,32 [0,03; 3,08]	0,324
Produkt-assoziierte Probleme	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

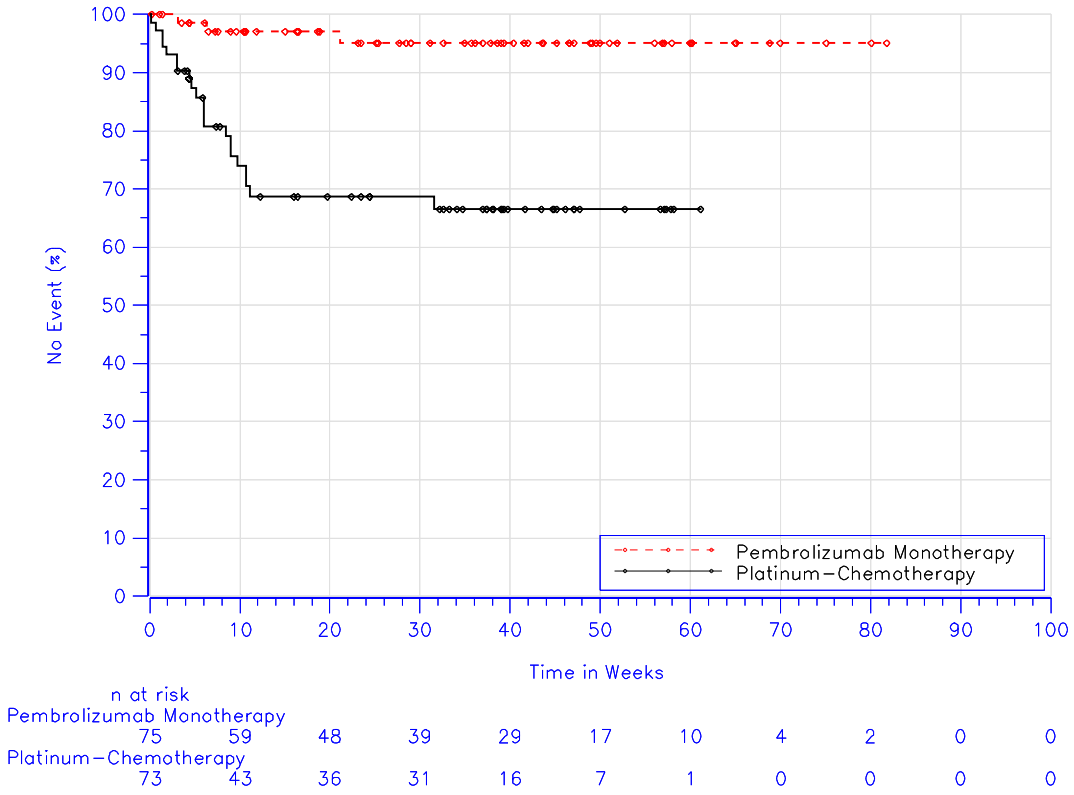
Studie: KEYNOTE 024[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	3 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	75	2 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	75	13 (17,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	10 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,58; 3,00]	0,517
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	75	4 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Soziale Umstände	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	1 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

TCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 024 zeigt sich in der Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) in der folgenden Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-249).

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 4-194)
  (4,0 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm vs. 28,8 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 0,12; 95 %-KI: [0,04; 0,40]; p < 0,001)
  - PT mit ≥ 2 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):
    - Anämie (4,0 % vs. 23,3 %)
    - Neutropenie (0,0 % vs. 6,8 %)
    - Leukozytose (0,0 % vs. 2,7 %)
    - Thrombozytopenie (0,0 % vs. 2,7 %)



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-194: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 024

In allen weiteren Systemorganklassen zeigte sich im Rahmen der Studie KEYNOTE 024 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie.

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-250: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 024

Studie: KEYNOTE 024[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	1 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	1 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	1 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	75	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	1 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,06; 15,72]	0,990
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	75	2 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	73	4 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,49 [0,09; 2,65]	0,405
Leber- und Gallenerkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	75	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	1 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,06; 15,78]	0,992
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	75	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	5 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,20 [0,02; 1,70]	0,140
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	75	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	3 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,32 [0,03; 3,04]	0,318
Produkt-assoziierte Probleme	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 024[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	1 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	75	4 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	1 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,71 [0,41; 33,36]	0,242
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Soziale Umstände	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; TPC: Treatment of Physician's Choice

In der Studie KEYNOTE 024 zeigt sich in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-250).

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-251: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042

Studie: KEYNOTE 042[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	90	20 (22,2)	119,1 [74,9; 119,1]	79	43 (54,4)	13,9 [9,1; 33,9]	0,30 [0,17; 0,51]	< 0,001
Herzerkrankungen	90	9 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	5 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,50 [0,50; 4,51]	0,471
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	90	2 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	79	3 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,09; 3,38]	0,528
Endokrine Erkrankungen	90	14 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	79	3 (3,8)	124,3 [-; -]	6,77 [1,54; 29,82]	0,011
Augenerkrankungen	90	6 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	79	8 (10,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,24; 1,96]	0,477
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	90	36 (40,0)	44,1 [23,6; -]	79	51 (64,6)	3,1 [0,7; 13,3]	0,41 [0,27; 0,64]	< 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	90	39 (43,3)	61,3 [14,9; -]	79	32 (40,5)	67,6 [14,7; -]	1,05 [0,66; 1,67]	0,843
Leber- und Gallenerkrankungen	90	2 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	79	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,90 [0,17; 21,00]	0,600
Erkrankungen des Immunsystems	90	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	79	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,06; 14,06]	0,928
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	90	42 (46,7)	36,0 [26,4; 50,6]	79	35 (44,3)	40,6 [23,7; 75,7]	0,98 [0,62; 1,54]	0,920
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	90	10 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	79	4 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,34 [0,73; 7,48]	0,151
Untersuchungen	90	21 (23,3)	Nicht erreicht [-; -]	79	31 (39,2)	48,1 [18,4; -]	0,51 [0,29; 0,89]	0,017
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	90	22 (24,4)	Nicht erreicht [-; -]	79	34 (43,0)	71,1 [27,3; 103,4]	0,49 [0,28; 0,84]	0,009
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	90	22 (24,4)	Nicht erreicht [58,3; -]	79	23 (29,1)	Nicht erreicht [30,3; -]	0,79 [0,44; 1,42]	0,428
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	90	5 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	79	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	4,38 [0,51; 37,54]	0,177
Erkrankungen des Nervensystems	90	25 (27,8)	97,3 [43,3; -]	79	24 (30,4)	63,1 [39,3; -]	0,90 [0,51; 1,58]	0,719
Produkt-assoziierte Probleme	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	90	7 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	79	14 (17,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,41 [0,16; 1,01]	0,052
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	90	10 (11,1)	Nicht erreicht [-; -]	79	4 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,05 [0,64; 6,56]	0,228

Studie: KEYNOTE 042[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	5 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	90	57 (63,3)	18,0 [9,0; 31,6]	79	33 (41,8)	53,1 [26,7; -]	1,81 [1,18; 2,78]	0,007
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	90	34 (37,8)	63,4 [30,3; -]	79	25 (31,6)	Nicht erreicht [73,6; -]	1,30 [0,78; 2,19]	0,313
Gefäßerkrankungen	90	11 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	79	6 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,62 [0,60; 4,40]	0,344

a: Datenschnitt: 26. Februar 2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated Population (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Carboplatin/Pemetrexed
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 042 zeigt sich in der Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in den folgenden Systemorganklassen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-251).

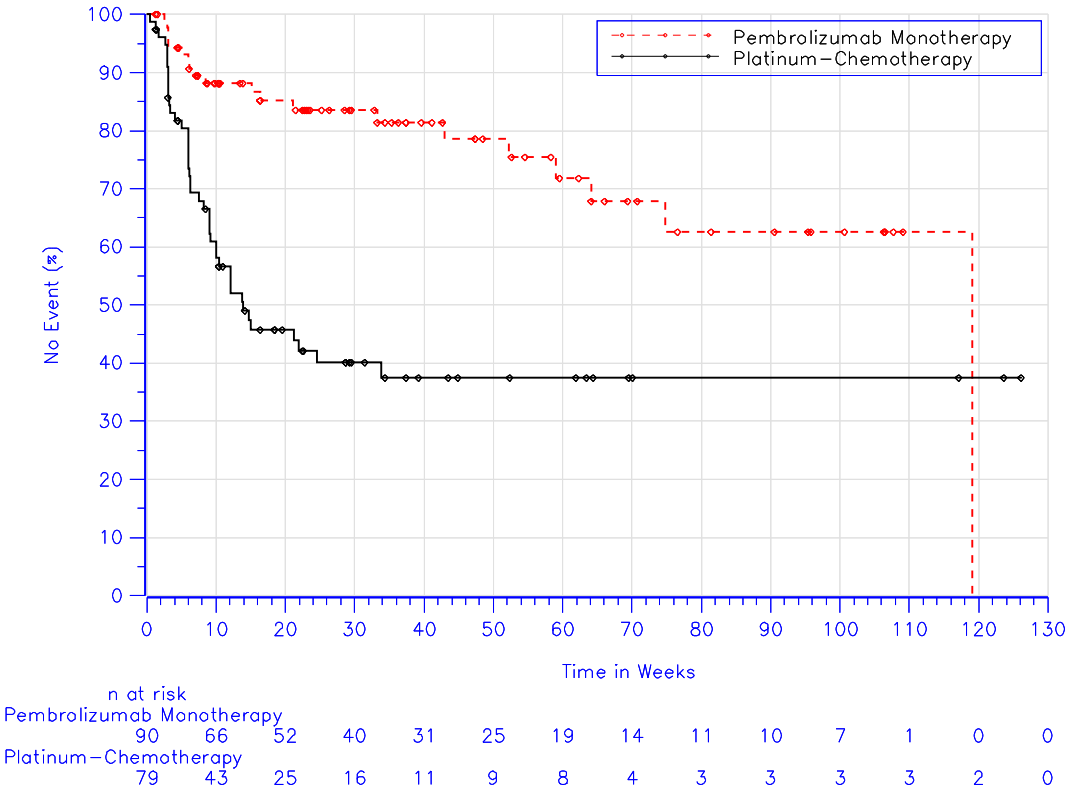
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 4-195)
  (22,2 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm vs. 54,4 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 0,30; 95%-KI: [0,17; 0,51]; p < 0,001)
  - PT mit ≥ 10 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):
    - Anämie (16,7 % vs. 40,5 %)
    - Neutropenie (1,1 % vs. 19,0 %)

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 4-196)
  (40,0 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm vs. 64,6 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 0,41; 95%-KI: [0,27; 0,64]; p < 0,001)
  - PT mit ≥ 10 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):
    - Übelkeit (8,9 % vs. 43,0 %)

- Verstopfung (13,3 % vs. 21,5 %)
- Diarrhö (14,4 % vs. 16,5 %)
- Erbrechen (7,8 % vs. 19,0 %)

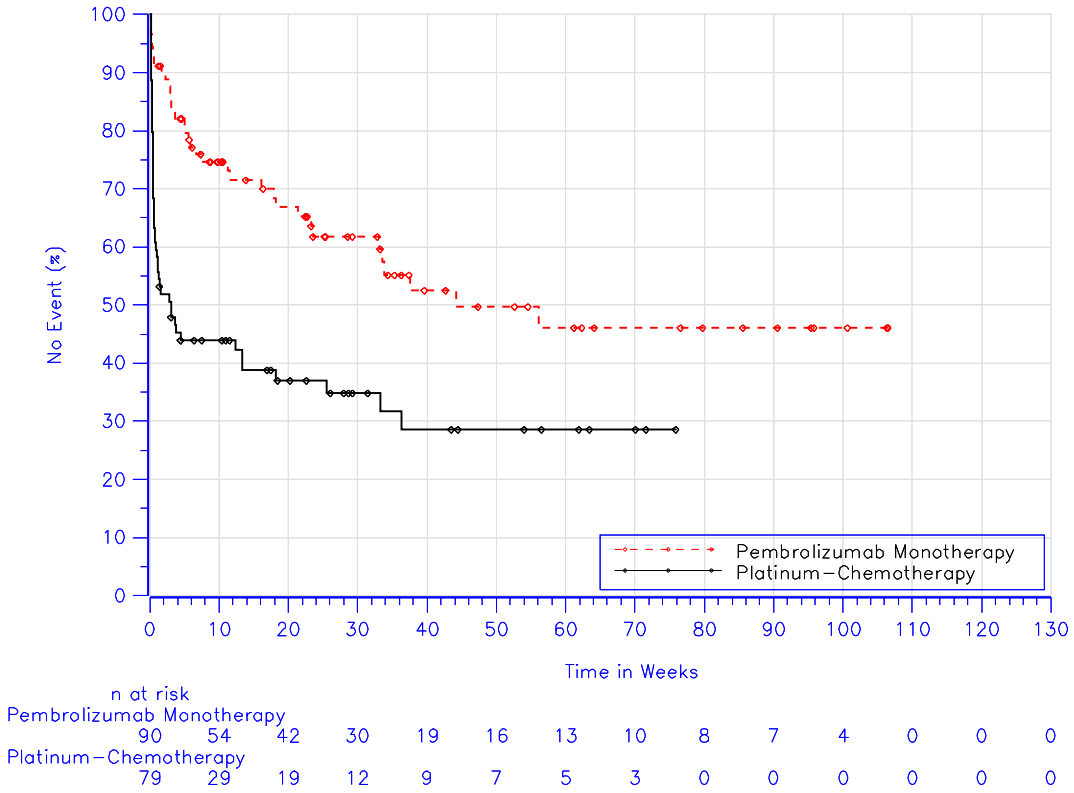
- Untersuchungen (Abbildung 4-197)
  (23,3 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm vs. 39,2 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 0,51; 95%-KI: [0,29; 0,89]; p=0,017)
  - PT mit ≥ 10 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):
    - Alaninaminotransferase erhöht (8,9 % vs. 13,9 %)
    - Aspartataminotransferase erhöht (7,8 % vs. 10,1 %)
    - Thrombozytenzahl vermindert (2,2 % vs. 12,7 %)

- Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (Abbildung 4-198)
  (24,4 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm vs. 43,0 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 0,49; 95%-KI: [0,28; 0,84]; p = 0,009)
  - PT mit ≥ 10 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):
    - Appetit vermindert (16,7 % vs. 26,6 %)



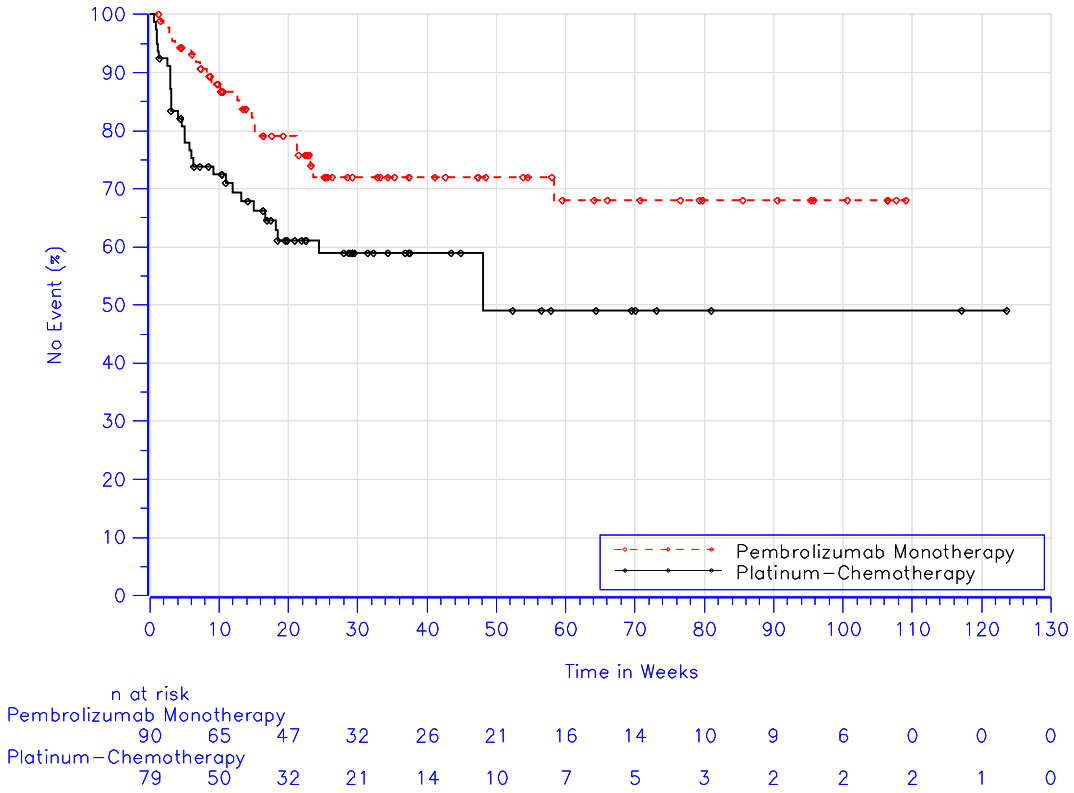
Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-195: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)



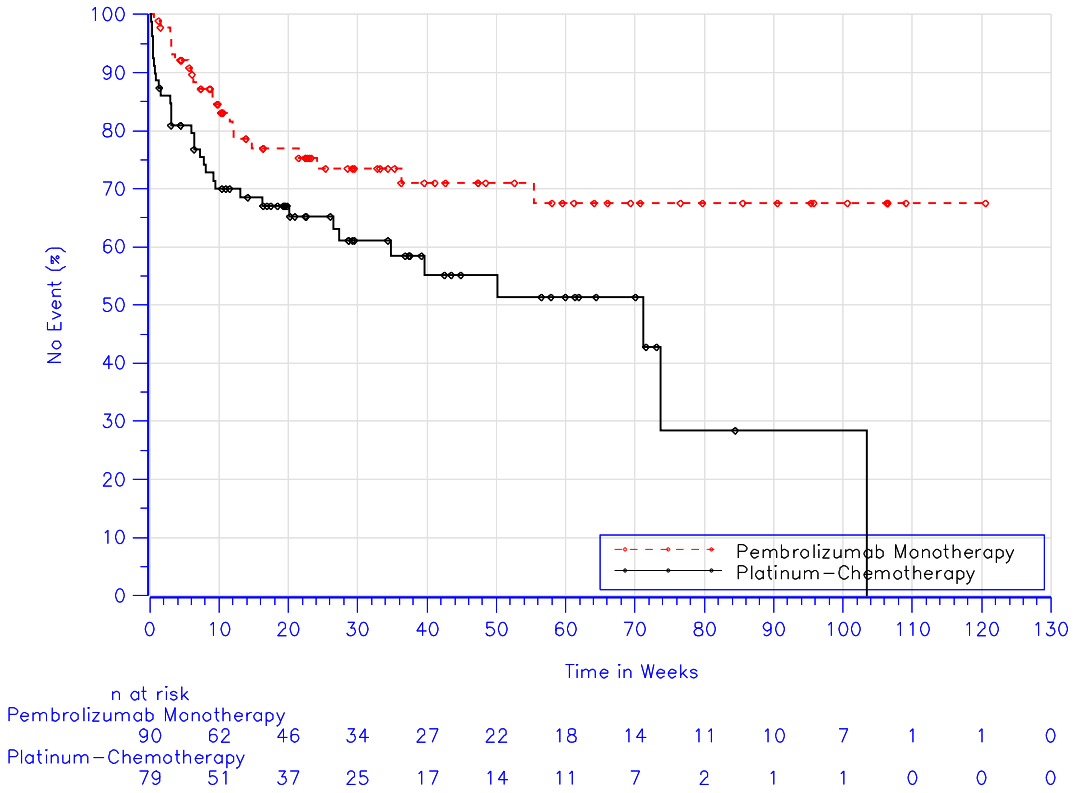
Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-196: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)



Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-197: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Untersuchungen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)



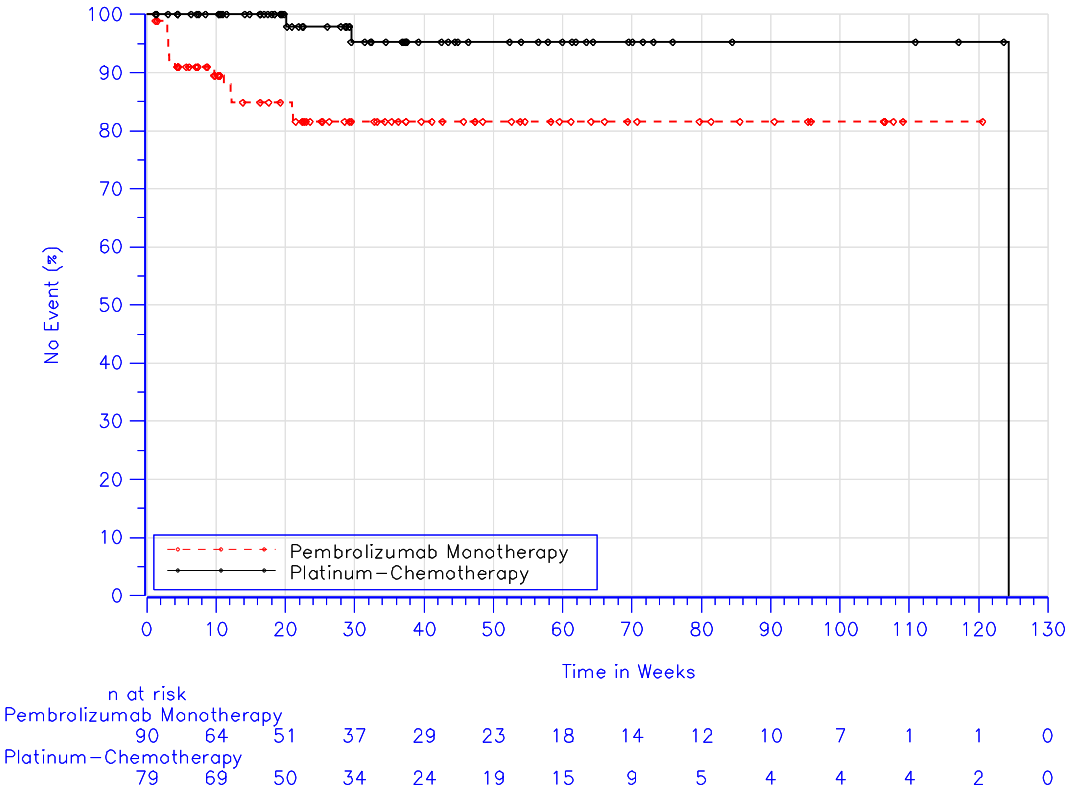
Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-198: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Stoffwechsel und Ernährungsstörungen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)

In der Studie KEYNOTE 042 zeigt sich in der Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in den folgenden Systemorganklassen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-251).

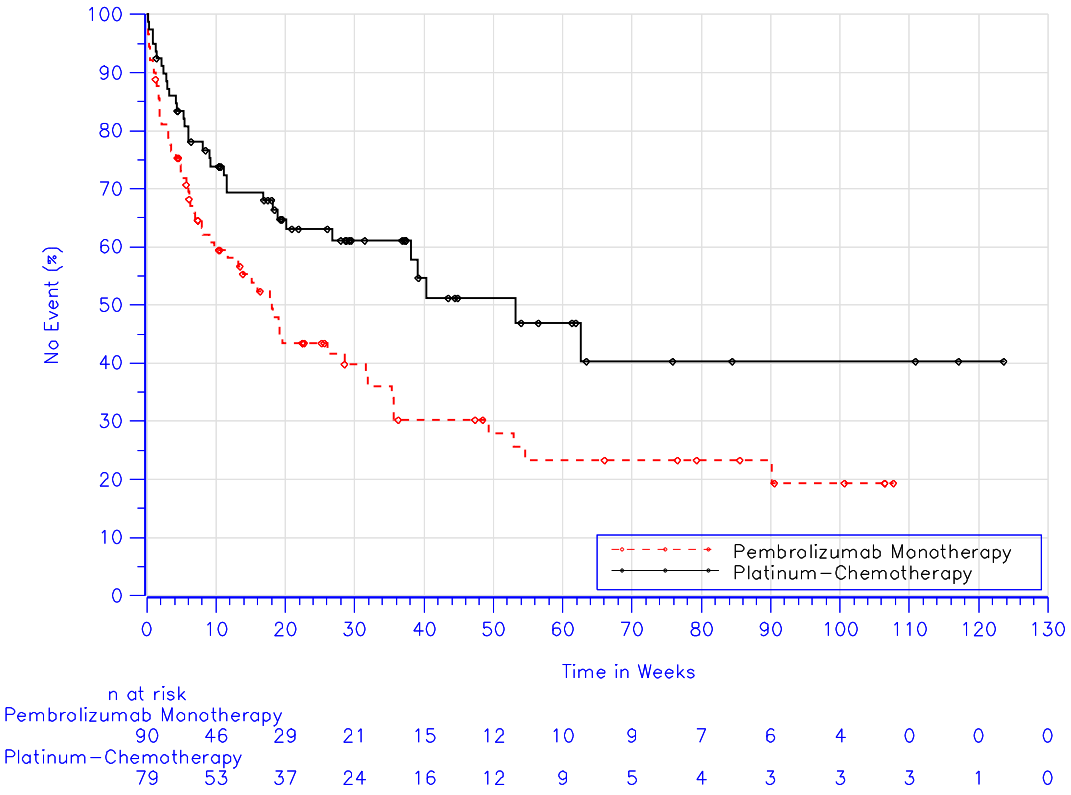
- Endokrine Erkrankungen (Abbildung 4-199)
  (15,6 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm vs. 3,8 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 6,77; 95%-KI: [1,54; 29,82]; p=0,011)
  - PT mit ≥ 10 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):
    - Keine

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 4-200)
  (63,3 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm vs. 41,8 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 1,81; 95%-KI: [1,18; 2,78]; p = 0,007)
  - PT mit ≥ 10 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):
    - Dyspnoe (24,4 % vs. 7,6 %)
    - Husten (16,7 % vs. 11,4 %)



Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-199: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Endokrine Erkrankungen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)



Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-200: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)

In allen weiteren Systemorganklassen zeigte sich im Rahmen der Studie KEYNOTE 042 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-252: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042

Studie: KEYNOTE 042[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	90	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	79	5 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,18 [0,02; 1,55]	0,118
Herzerkrankungen	90	8 (8,9)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	90	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	90	3 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	79	3 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,18; 4,47]	0,898
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	90	3 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	90	2 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	90	15 (16,7)	Nicht erreicht [112,0; -]	79	12 (15,2)	Nicht erreicht [75,7; -]	1,12 [0,52; 2,40]	0,769
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	90	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	90	3 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	90	4 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	79	2 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,59 [0,29; 8,81]	0,595
Produkt-assoziierte Probleme	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	90	2 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	90	2 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 042[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	90	21 (23,3)	Nicht erreicht [90,1; -]	79	4 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	4,70 [1,61; 13,72]	0,005
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	90	2 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	79	3 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,10; 3,66]	0,590

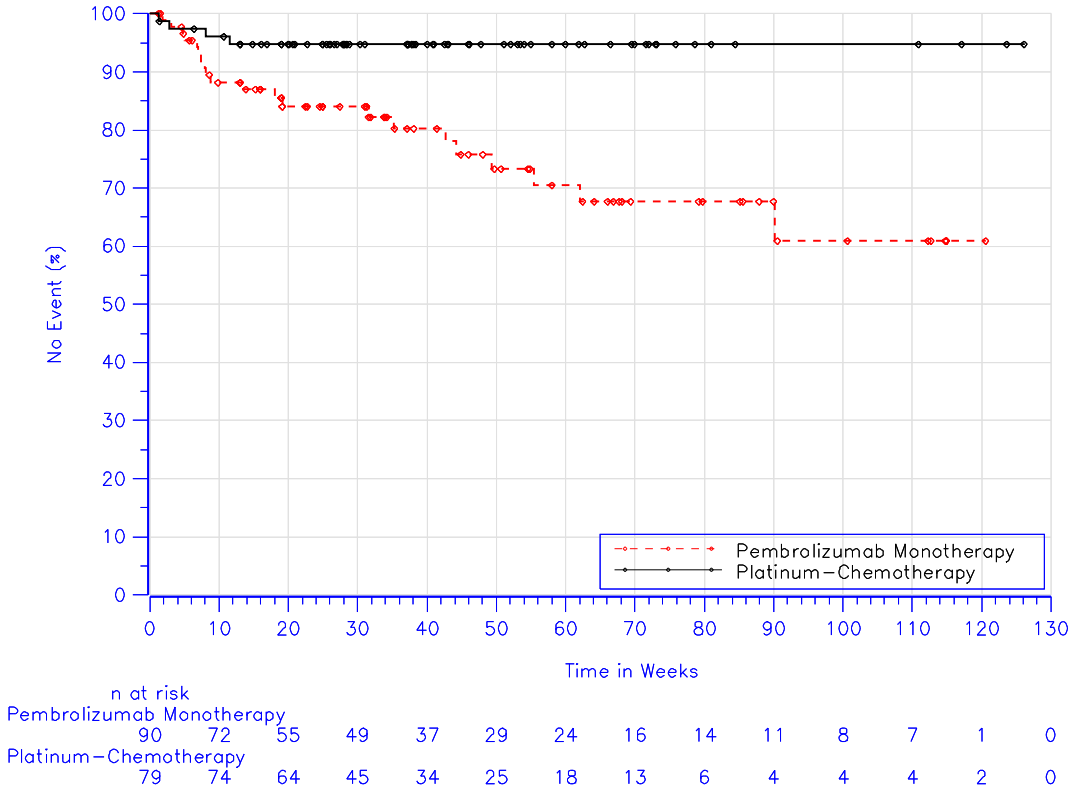
a: Datenschnitt: 26. Februar 2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated Population (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Carboplatin/Pemetrexed
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 042 zeigt sich in der Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der folgenden Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-252).

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 4-201) (23,3 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm vs. 5,1 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 4,70; 95%-KI: [1,61; 13,72]; p = 0,005)
    - PT mit ≥ 1 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):
        - Pneumonitis (3,3 % vs. 1,3 %)
        - Lungenembolie (3,3 % vs. 1,3 %)
        - Interstitielle Lungenerkrankung (3,3 % vs. 0,0 %)
        - Pleuraerguss (3,3 % vs. 0,0 %)
        - Lungenblutung (1,1 % vs. 1,3 %)
        - Respiratorische Insuffizienz (1,1 % vs. 1,3 %)
        - Dyspnoe (2,2 % vs. 0,0 %)
        - Hydrothorax (2,2 % vs. 0,0 %)

- Oesophagobronchiale Fistel (0,0 % vs. 1,3 %)
- Asthma (1,1 % vs. 0,0 %)
- Atelektase (1,1 % vs. 0,0 %)
- Chronische Bronchitis (1,1 % vs. 0,0 %)
- Chronische respiratorische Insuffizienz (1,1 % vs. 0,0 %)
- Pleuritis (1,1 % vs. 0,0 %)
- Aspirationspneumonie (1,1 % vs. 0,0 %)



Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-201: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-253: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042

Studie: KEYNOTE 042[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	90	5 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	79	24 (30,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,17 [0,06; 0,44]	< 0,001
Herzerkrankungen	90	7 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	79	2 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,78 [0,57; 13,51]	0,206
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	90	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	90	2 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	79	2 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,12; 6,17]	0,886
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	90	7 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	79	2 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,20 [0,66; 15,41]	0,147
Leber- und Gallenerkrankungen	90	2 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	90	15 (16,7)	114,1 [-; -]	79	13 (16,5)	Nicht erreicht [75,7; -]	1,07 [0,50; 2,26]	0,863
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	90	4 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	79	9 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,39 [0,12; 1,25]	0,113
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	90	4 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	79	7 (8,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,15; 1,71]	0,269
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	90	3 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	90	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	90	4 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	79	3 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,24; 4,82]	0,934
Produkt-assoziierte Probleme	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	90	2 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	90	2 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

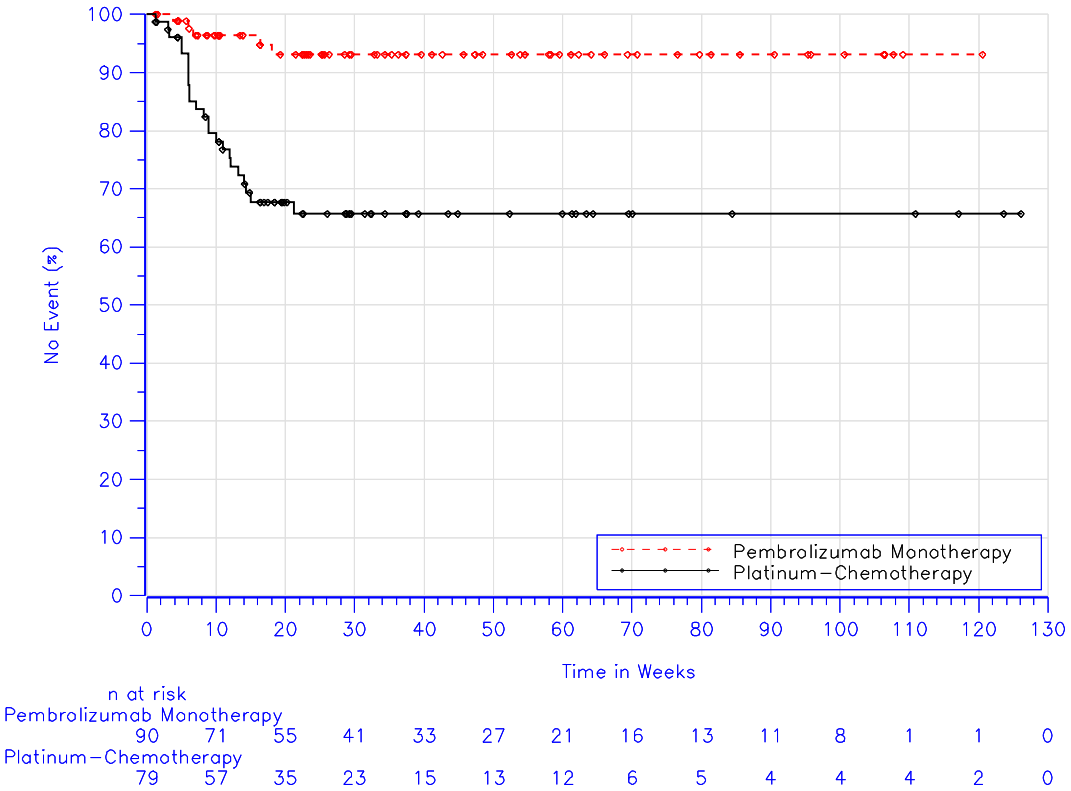
Studie: KEYNOTE 042[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	90	18 (20,0)	111,0 [90,1; -]	79	3 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	5,56 [1,63; 18,93]	0,006
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	90	3 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	79	2 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,20; 7,13]	0,853
Gefäßerkrankungen	90	3 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	79	3 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,19; 4,68]	0,943

a: Datenschnitt: 26. Februar 2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated Population (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Carboplatin/Pemetrexed
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 042 zeigt sich in der Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) in der folgenden Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-253).

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 4-202)
  (5,6 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm vs. 30,4 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 0,17; 95%-KI: [0,06; 0,44]; p < 0,001)
  - PT mit ≥ 2 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):
    - Anämie (3,3 % vs. 16,5 %)
    - Neutropenie (0,0 % vs. 13,9%)
    - Febrile Neutropenie (1,1 % vs. 3,8 %)
    - Leukopenie (0,0 % vs. 2,5 %)

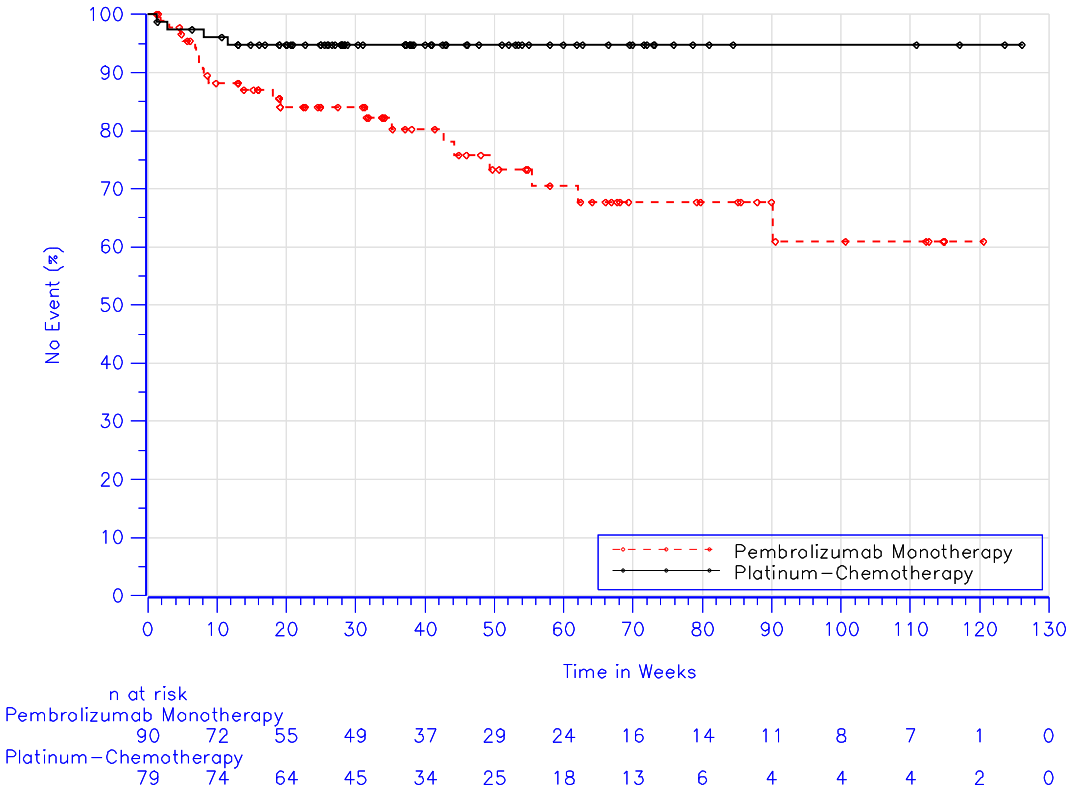


Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-202: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)

In der Studie KEYNOTE 042 zeigt sich in der Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) in der folgenden Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-253).

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 4-203) (20,0 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm vs. 3,8 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 5,56; 95 %-KI: [1,63; 18,93]; p = 0,006)
  - PT mit ≥ 1 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):
    - Lungenembolie (4,4 % vs. 1,3 %)
    - Dyspnoe (3,3 % vs. 0,0 %)
    - Pneumonitis (3,3 % vs. 0,0 %)
    - Hydrothorax (2,2 % vs. 0,0 %)
    - Interstitielle Lungenerkrankung (2,2 % vs. 0,0 %)



Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-203: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei Schwere unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)

In allen weiteren Systemorganklassen zeigte sich im Rahmen der Studie KEYNOTE 042 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie.

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-254: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042

Studie: KEYNOTE 042[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	90	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	90	2 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	90	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	90	2 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	79	4 (5,1)	Nicht erreicht [75,7; -]	0,37 [0,07; 2,07]	0,260
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	90	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	90	2 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	79	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,12; 15,01]	0,818
Produkt-assoziierte Probleme	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	90	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	79	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,04; 11,42]	0,811

Studie: KEYNOTE 042[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	90	7 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	79	2 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,03 [0,63; 14,62]	0,167
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	2 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 26. Februar 2018

b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated Population (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Carboplatin/Pemetrexed

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 042 zeigt sich in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-254).

Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für TPS ≥50 %)

Tabelle 4-255: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 189

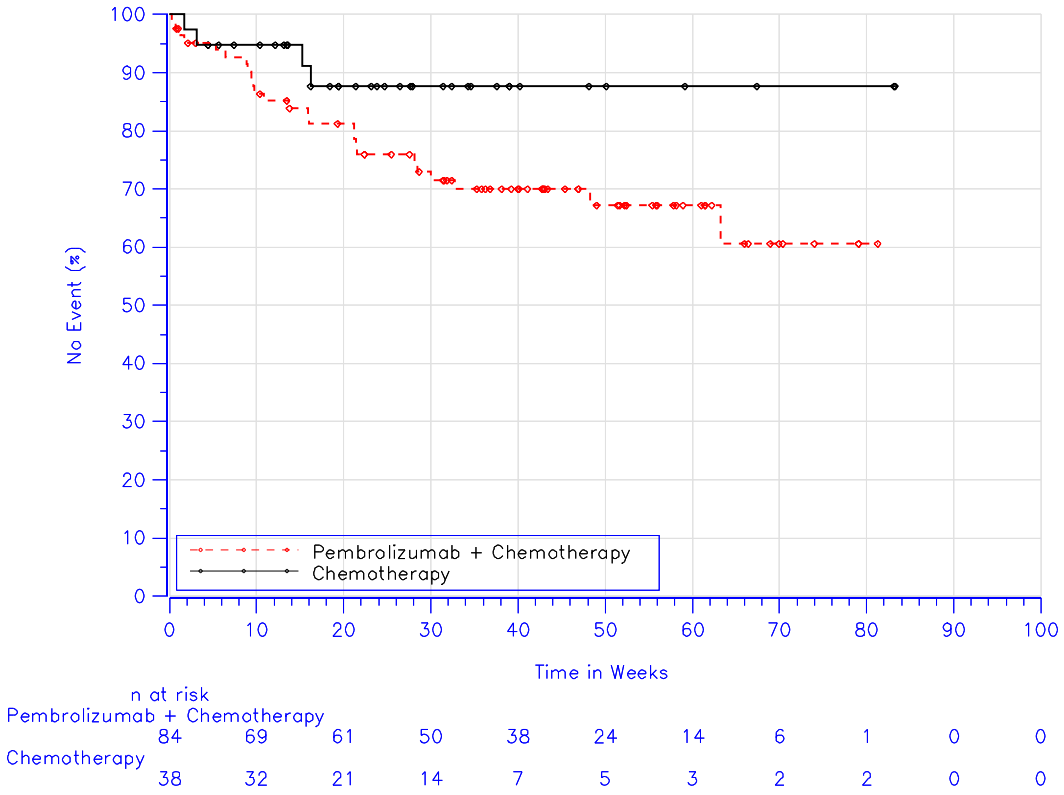
Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	84	25 (29,8)	Nicht erreicht [63,3; -]	38	4 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,45 [0,85; 7,06]	0,097
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünchte Ereignisse	84	6 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	38	2 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,25; 6,28]	0,774
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	84	11 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	38	2 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,01 [0,44; 9,13]	0,365

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥50 %)

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 2,45; 95 %-KI: [0,85; 7,06]; p = 0,097) (Tabelle 4-255 und Abbildung 4-204).

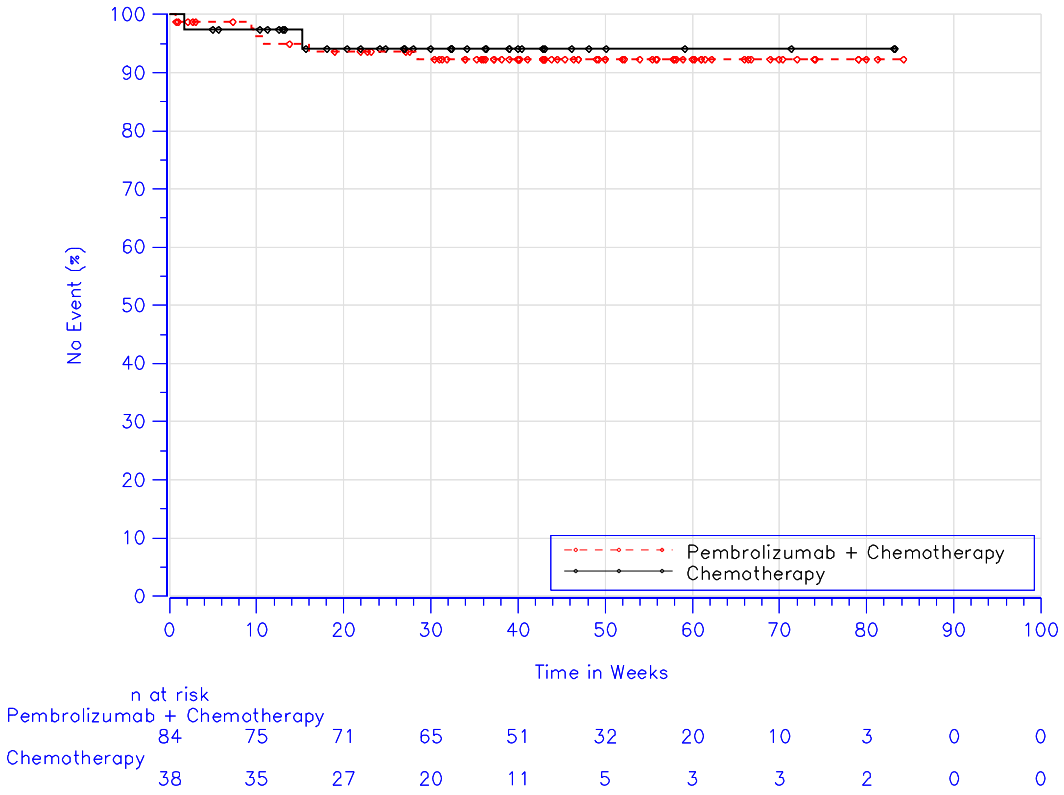


Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-204: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08. November 2017)

Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥50 %)

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 für den Endpunkt Schwerwiegenden immunvermittelte unerwünschte Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 1,27; 95 %-KI: [0,25; 6,28]; p = 0,774) (Tabelle 4-255 und Abbildung 4-205).

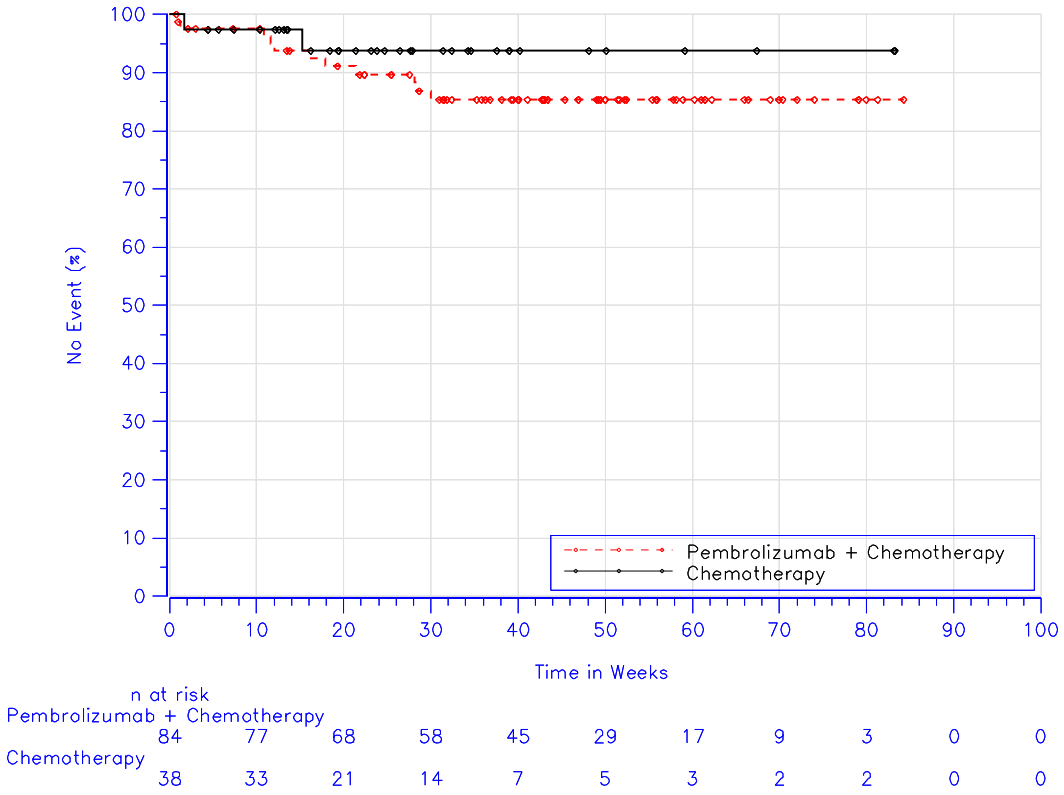


Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-205: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08. November 2017)

Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für TPS ≥50 %)

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 für den Endpunkt Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 2,01; 95 %-KI: [0,44; 9,13]; p = 0,365) (Tabelle 4-255 und Abbildung 4-206).



Database Cutoff Date: 08NOV2017

Abbildung 4-206: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08. November 2017)

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) gegliedert nach Systemorganklassen und Preferred Terms

Im Folgendem werden Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) gegliedert nach Systemorganklassen der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) dargestellt.

Tabelle 4-256: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 189

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
AEOSI	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	84	9 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	38	2 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,66 [0,36; 7,74]	0,517
Augenerkrankungen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	84	3 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	84	1 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	84	2 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	1 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
AEOSI	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Erkrankungen des Nervensystems	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	84	3 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	84	7 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	38	1 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,60 [0,32; 21,24]	0,373
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	84	3 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	38	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 08. November 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; ASaT: All Subjects as Treated; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 189 zeigt sich in der Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-256). Aufgrund der geringen Ereigniszahlen konnte für den Großteil der Systemorganklassen kein Effektschätzer berechnet werden.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-257: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 021G

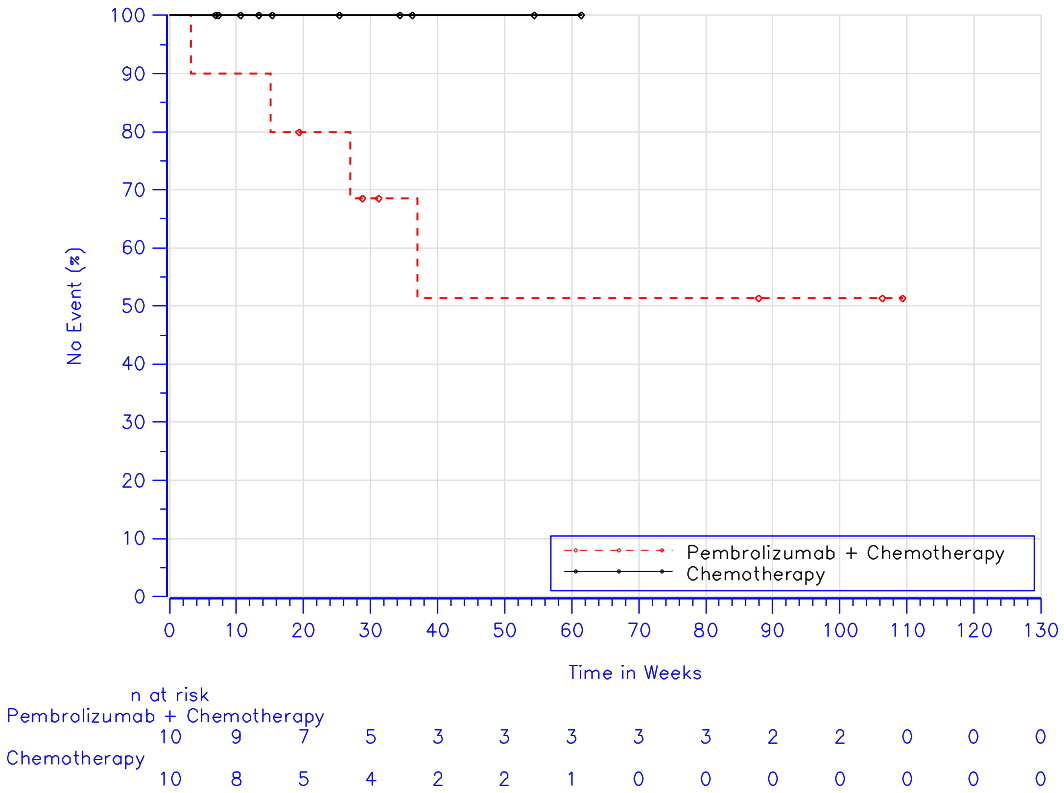
Studie: KEYNOTE 021G[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]	
	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [3,1; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünchte Ereignisse	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥50 %)

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 021G bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR und Konfidenzintervall nicht berechenbar) (Tabelle 4-257 und Abbildung 4-207).

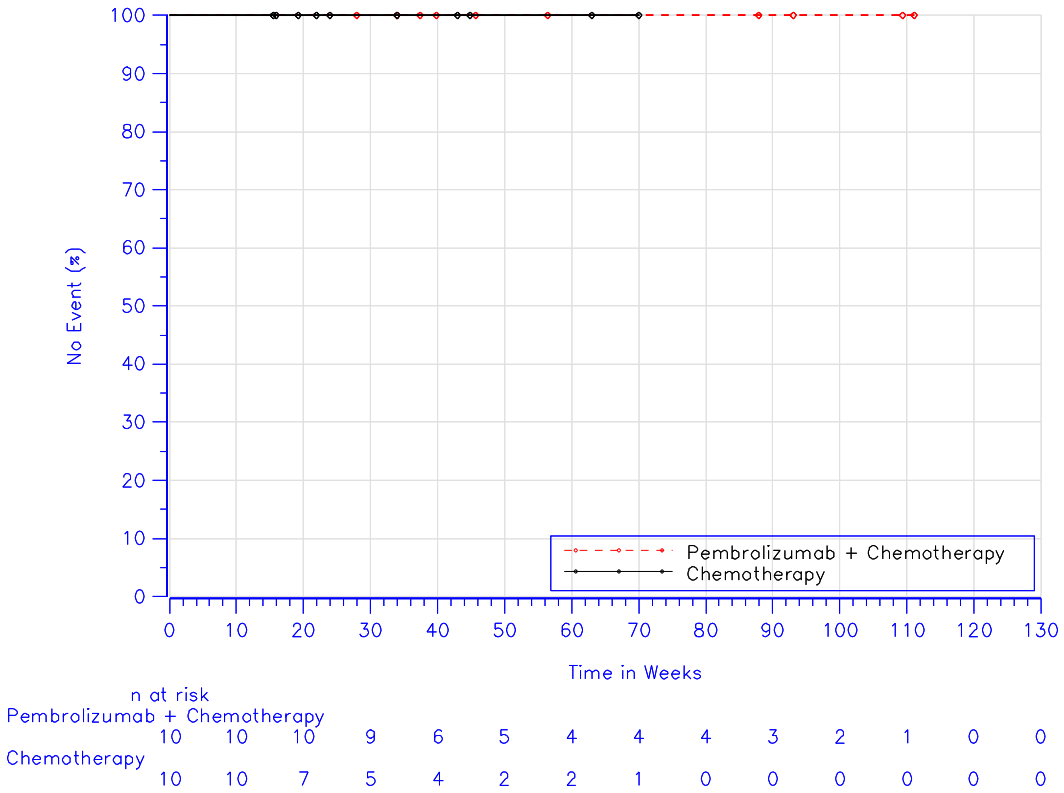


Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-207: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für AEOSI gesamt für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse 31. Mai 2017)

Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 021G bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen für den Endpunkt Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR und Konfidenzintervall nicht berechenbar) (Tabelle 4-257 und Abbildung 4-208).

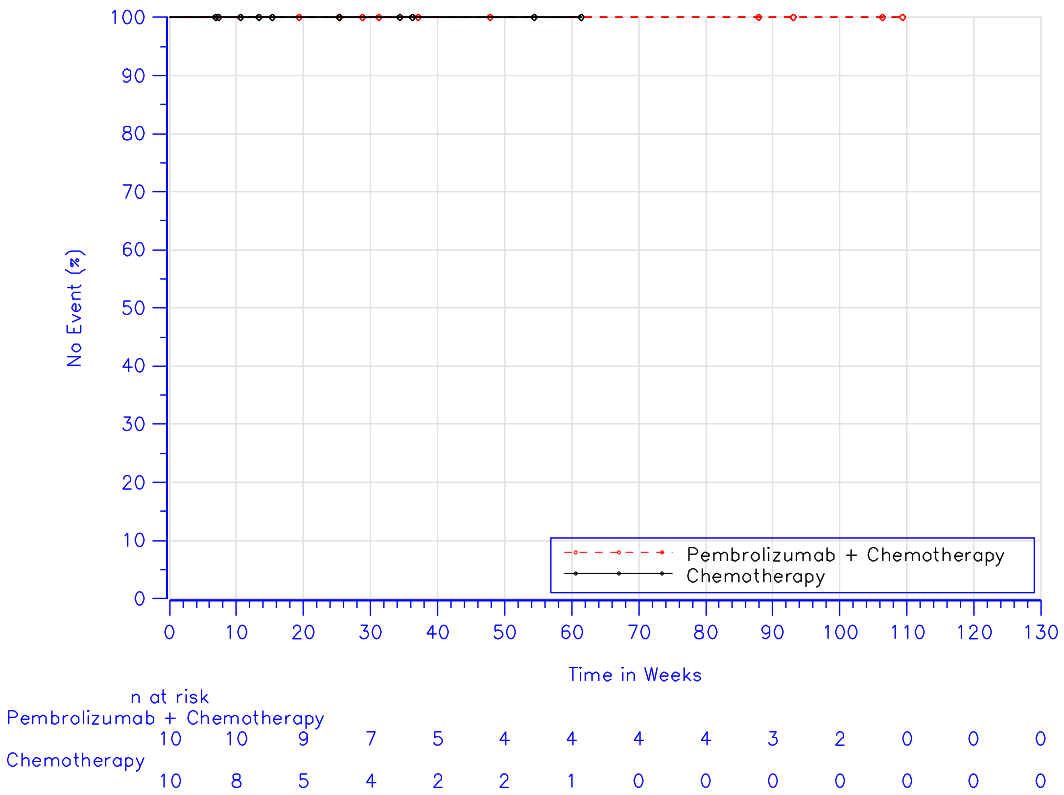


Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-208: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse 31. Mai 2017)

Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus der Studie KEYNOTE 021G(TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 021G bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen für den Endpunkt Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR und Konfidenzintervall nicht berechenbar) (Tabelle 4-257 und Abbildung 4-209).



Database Cutoff Date: 31MAY2017

Abbildung 4-209: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse 31. Mai 2017)

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) gegliedert nach Systemorganklassen und Preferred Terms

Im Folgenden werden Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) gegliedert nach Systemorganklassen der Studie KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) dargestellt.

Tabelle 4-258: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 021G (Finale Analyse 31. Mai 2017)

Studie: KEYNOTE 021G[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**	
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	10	3 (30,0)	Nicht erreicht [3,1; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [37,0; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 021G[a]	**Pembrolizumab + Chemotherapie[b]**			**Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]**	
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Produkt-assoziierte Probleme	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Soziale Umstände	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 021G zeigt sich in der Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-258). Aufgrund der geringen Ereigniszahlen konnte für keine der Systemorganklassen ein Effektschätzer berechnet werden.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-259: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 024

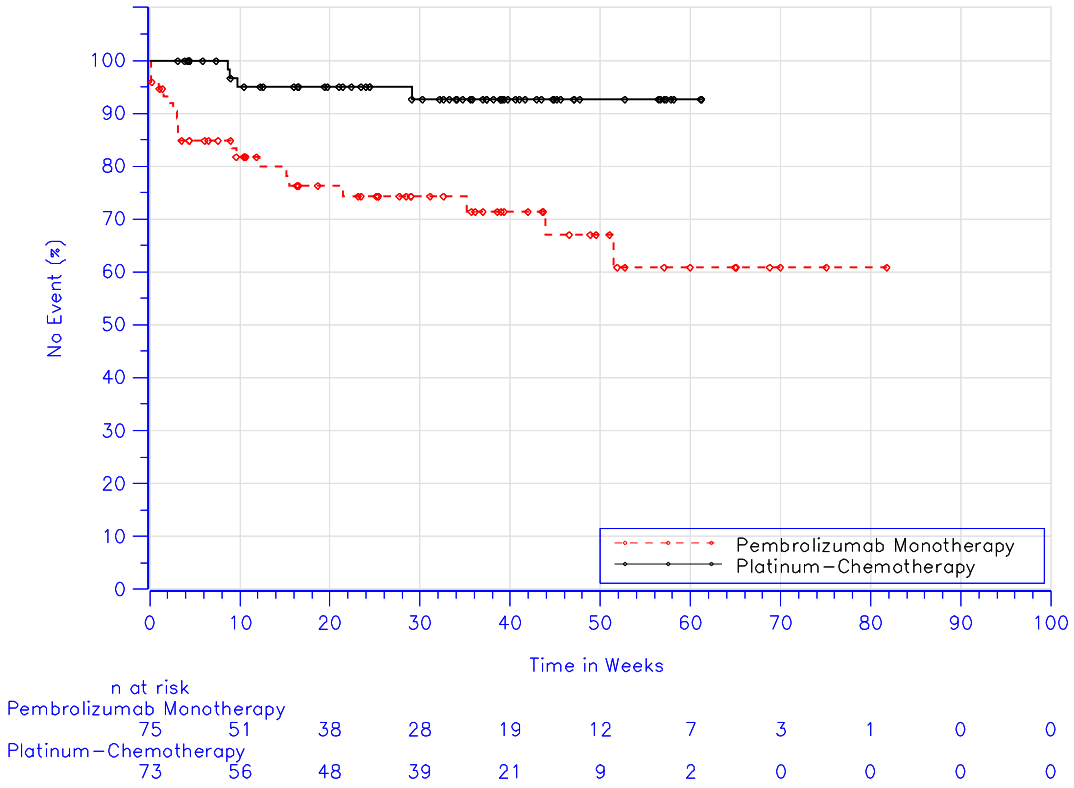
Studie: KEYNOTE 024[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	n[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	75	20 (26,7)	Nicht erreicht [51,4; -]	73	4 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	5,54 [1,89; 16,23]	0,002
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünchte Ereignisse	75	6 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	1 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	5,84 [0,70; 48,53]	0,103
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	75	6 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	1 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	5,78 [0,69; 48,09]	0,105

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 024 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 5,54; 95 %-KI: [1,89; 16,23]; p = 0,002) (Tabelle 4-259 und Abbildung 4-210).

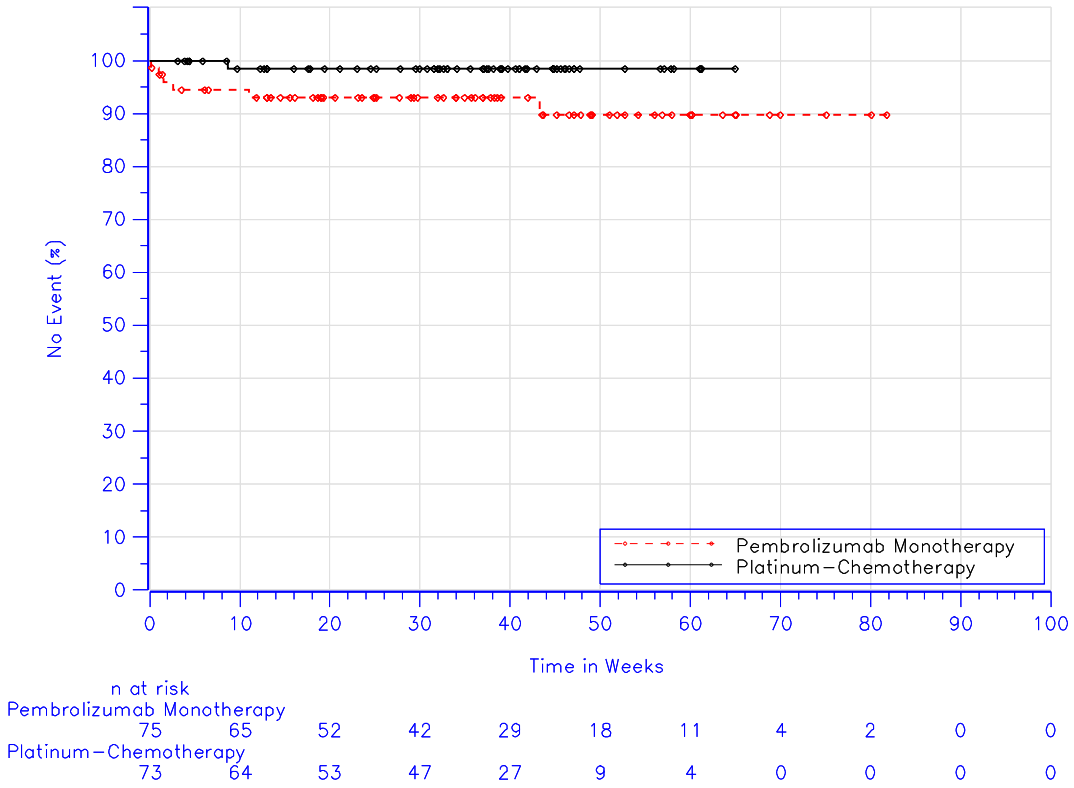


Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-210: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09. Mai 2016)

Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 024 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen für den Endpunkt Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 5,84; 95 %-KI: [0,70; 48,53]; p = 0,103) (Tabelle 4-259 und Abbildung 4-211).

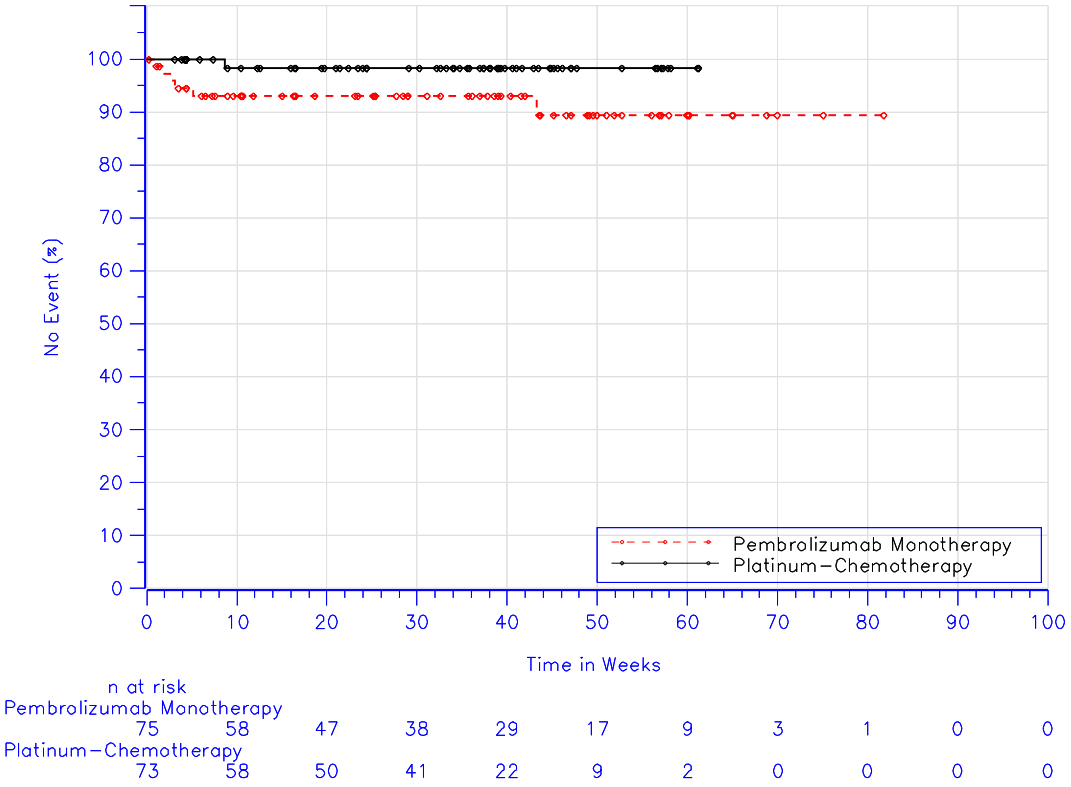


Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-211: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die Population mit einem PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 024 (Finale Analyse 09. Mai 2016)

Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus der Studie KEYNOTE 024(TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 024 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen für den Endpunkt Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 5,78; 95 %-KI: [0,69; 48,09]; p = 0,105) (Tabelle 4-259 und Abbildung 4-212).



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 4-212: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit einem PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 024 (Finale Analyse 09. Mai 2016)

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) gegliedert nach Systemorganklassen und Preferred Terms

Im Folgenden werden Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) gegliedert nach Systemorganklassen der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population TPS ≥ 50 %) dargestellt.

Tabelle 4-260: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 024

Studie: KEYNOTE 024[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Immunvermittelte unerwünschte Ereignis	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	75	8 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	73	3 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,78 [0,74; 10,47]	0,132
Augenerkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	75	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	75	4 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	75	3 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	75	2 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 024[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Immunvermittelte unerwünschte Ereignis	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**n[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Psychiatrische Erkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	75	5 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	73	1 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	4,69 [0,55; 40,24]	0,159
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	75	4 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Soziale Umstände	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	75	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated, TPC Survey Population 1 mit nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Platin-Pemetrexed Therapie
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

I: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; TPC: Treatment of Physician's Choice

In der Studie KEYNOTE 024 zeigt sich in der Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-260). Aufgrund der geringen Ereigniszahlen konnte für den Großteil der Systemorganklassen kein Effektschätzer berechnet werden.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-261: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042

Studie: KEYNOTE 042[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	90	31 (34,4)	79,6 [49,3; -]	79	7 (8,9)	124,3 [-; -]	5,00 [2,08; 11,99]	< 0,001
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünchte Ereignisse	90	11 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	79	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	9,18 [1,18; 71,29]	0,034
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	90	11 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	79	2 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	4,52 [1,00; 20,48]	0,0502

a: Datenschnitt: 26. Februar 2018

b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed

c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated Population (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Carboplatin/Pemetrexed

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

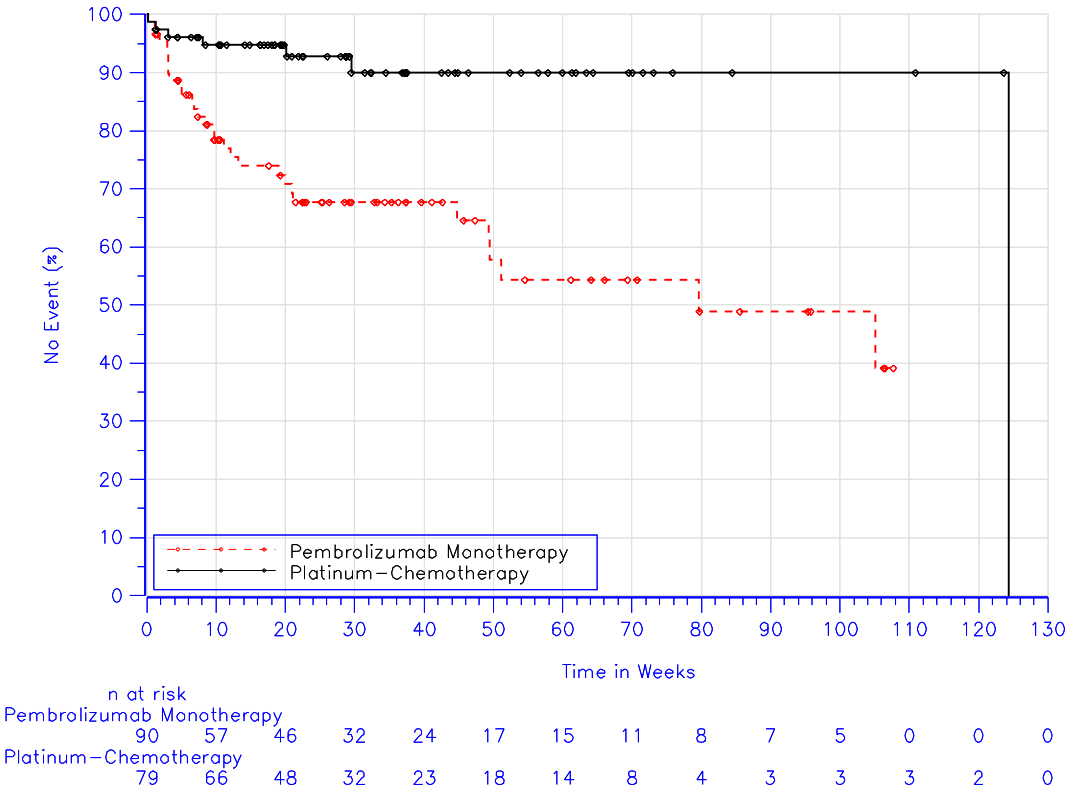
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 042 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 5,00; 95 %-KI: [2,08; 11,99]; p < 0,001) (Tabelle 4-261 und Abbildung 4-213).

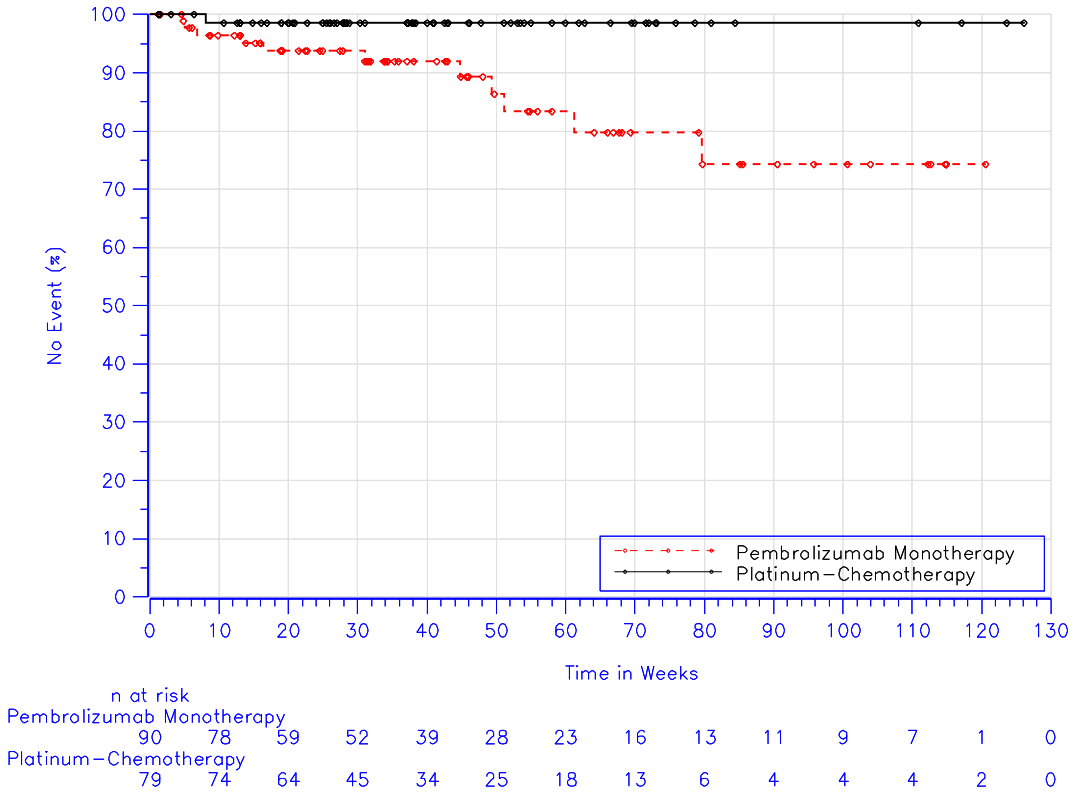


Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-213: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für AEOSI gesamt für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)

Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 042 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen für den Endpunkt Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 9,18; 95 %-KI: [1,18; 71,29]; p =0,034) (Tabelle 4-261 und Abbildung 4-214).

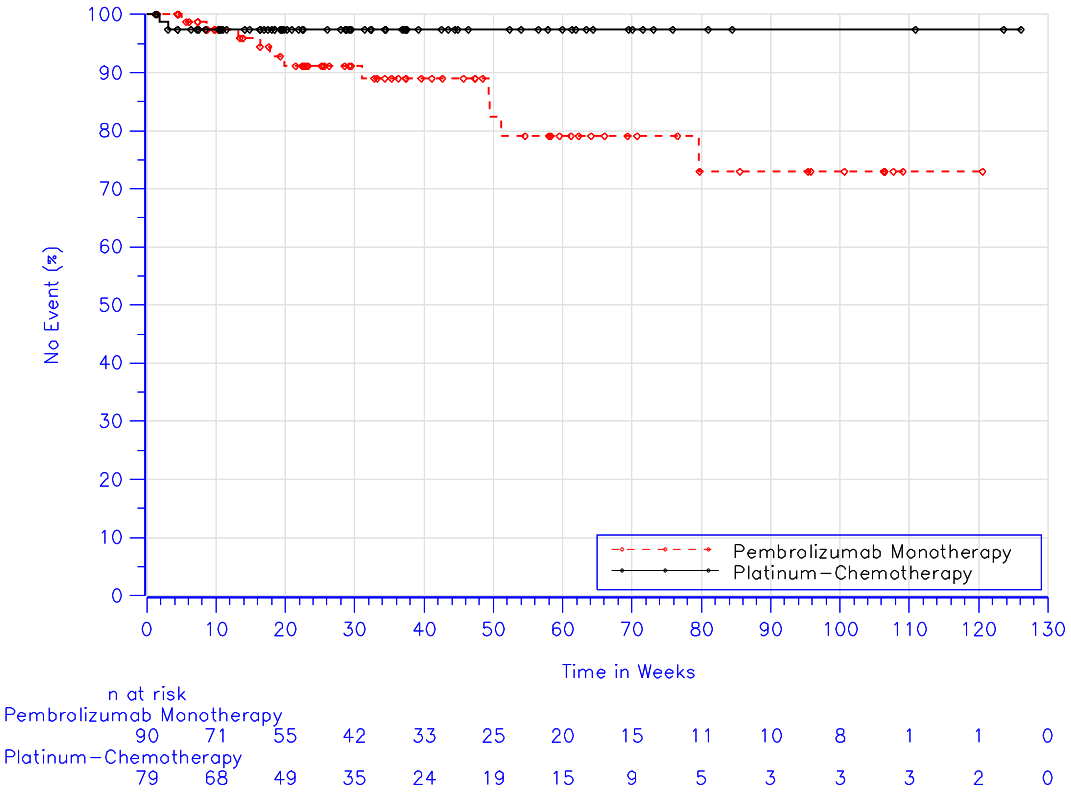


Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-214: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende AEOSI für die Population mit einem TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)

Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 042 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem, nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 4,52; 95 %-KI: [1,00; 20,48]; p =0,0502) (Tabelle 4-261 und Abbildung 4-215).



Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-215: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gegliedert nach Systemorganklassen und Preferred Terms

Im Folgenden werden Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gegliedert nach Systemorganklassen (SOC) der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population TPS ≥ 50 %) dargestellt.

Tabelle 4-262: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042

Studie: KEYNOTE 042[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
AEOSI	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	90	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	90	14 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	79	3 (3,8)	124,3 [-; -]	6,77 [1,54; 29,82]	0,011
Augenerkrankungen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	90	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	90	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	90	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	79	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,06; 14,06]	0,928
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	90	2 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	79	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,77 [0,16; 19,51]	0,641
Untersuchungen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

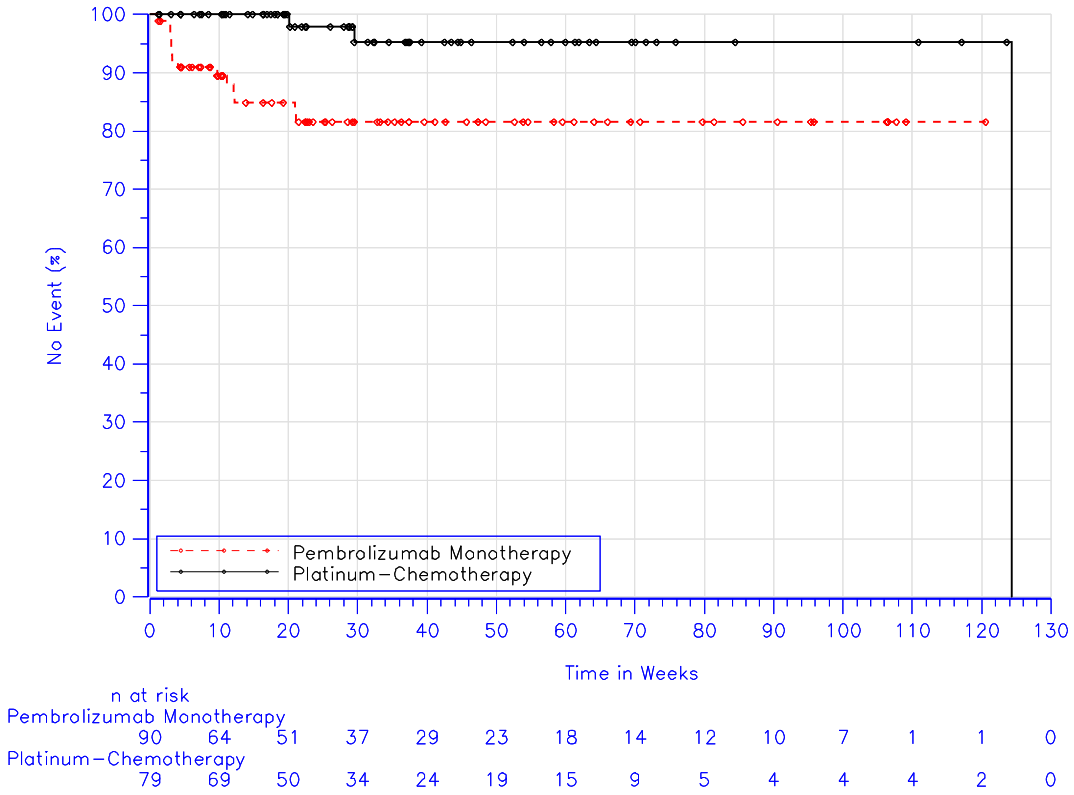
Studie: KEYNOTE 042[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
AEOSI	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Psychiatrische Erkrankungen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	90	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	90	11 (12,2)	Nicht erreicht [105,1; -]	79	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	9,81 [1,27; 76,11]	0,029
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	90	4 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	79	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	3,22 [0,36; 28,92]	0,296
Gefäßerkrankungen	90	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	79	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 26. Februar 2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated Population (ASaT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Carboplatin/Pemetrexed
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; ASaT: All Subjects as Treated; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

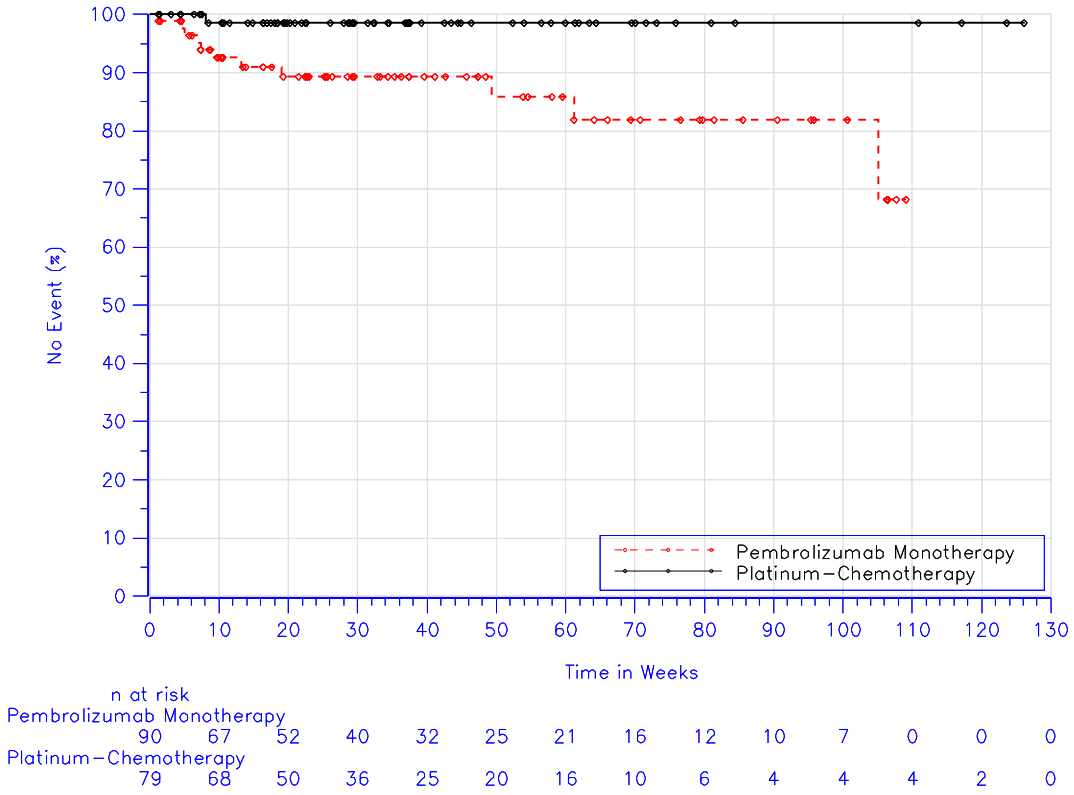
In der Studie KEYNOTE 042 zeigt sich in der Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse in der folgenden Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-262).

- Endokrine Erkrankungen (Abbildung 4-216)
  (15,6 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm vs. 3,8 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 6,77; 95 %-KI: [1,54; 29,82]; p = 0,011)
  - PT mit ≥ 10 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):
    - Keine
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 4-217)
  (12,2 % im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm vs. 1,3 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 9,81; 95 %-KI: [1,27; 76,11]; p = 0,029)
  - PT mit ≥ 10 % der Patienten mit Ereignissen in einem der Behandlungsarme (Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie):
    - Keine



Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-216: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Endokrine Erkrankungen des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)



Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-217: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die Systemorganklasse Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei AEOSI gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018)

In allen weiteren Systemorganklassen zeigte sich im Rahmen der Studie KEYNOTE 042 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab-Monotherapie und platinbasierter Chemotherapie

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.

Unerwünschte Ereignisse des indirekten Vergleichs (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥50 %)

Tabelle 4-263: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042 für indirekte Vergleiche

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert[f]
Unerwünschte Ereignisse gesamt												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	94 (100,0)	0,6 [0,4;0,9]				48	48 (100,0)	0,5 [0,3;1,0]	0,86 [0,60;1,24]	1,29 [0,84;1,98]	0,240
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	160 (97,0)	1,3 [1,0;2,1]	152	148 (97,4)	0,6 [0,4;0,7]	0,67 [0,53;0,84]		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	49 (52,1)	42,0 [21,4;-]				48	22 (45,8)	37,1 [8,1;-]	0,92 [0,55;1,53]	0,59 [0,32;1,09]	0,094
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	80 (48,5)	43,3 [31,6;90,1]	152	50 (32,9)	Nicht erreicht [75,7;-]	1,57 [1,10;2,23]		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	70 (74,5)	16,0 [11,3;25,3]				48	28 (58,3)	16,9 [7,9;72,1]	1,14 [0,73;1,77]	1,52 [0,89;2,58]	0,124
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	88 (53,3)	37,6 [18,1;54,1]	152	92 (60,5)	14,0 [9,0;21,3]	0,75 [0,56;1,00]		
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	32 (34,0)	79,7 [59,3;-]				48	6 (12,5)	85,7 [51,0;85,7]	2,00 [0,77;5,21]	2,45 [0,82;7,31]	0,108
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	27 (16,4)	Nicht erreicht [-;-]	152	28 (18,4)	Nicht erreicht [75,7;-]	0,82 [0,48;1,39]		

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024, sowie Carboplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189 und All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie (KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 189 bzw. KEYNOTE 024 vs. KEYNOTE 042)
e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042))
f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler
g: Datenschnitt: 31. Mai 2017
h: Datenschnitt: 08. November 2017
i: Datenschnitt: 09. Mai 2016
j: Datenschnitt: 26. Februar 2018

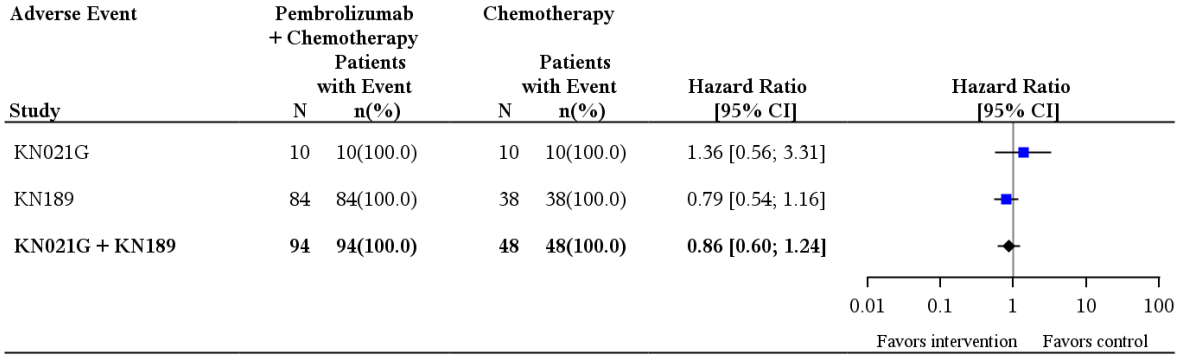
ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs in der TPC Survey Population für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt zeigen für nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit metastasierendem, nicht plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 1,29 (95 %-KI: [0,84; 1,98]; p = 0,240) (Tabelle 4-263). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer Platin-Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie ist nicht statistisch signifikant. Fast jeder Patient erfuhr im Laufe der Studienteilnahme mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie: 100 %, Pembrolizumab-Monotherapie: 97,0 %).

Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G hinsichtlich des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt vor (p = 0,360) (Abbildung 4-218).

Zwischen den beiden Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 liegt ebenfalls kein Hinweis auf eine Heterogenität hinsichtlich des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt vor (p = 0,100) (Abbildung 4-219).



Test for overall effect on KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189, p-value: 0.423
Heterogeneity test, p-value: 0.360
KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date 08NOV2017

Abbildung 4-218: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G

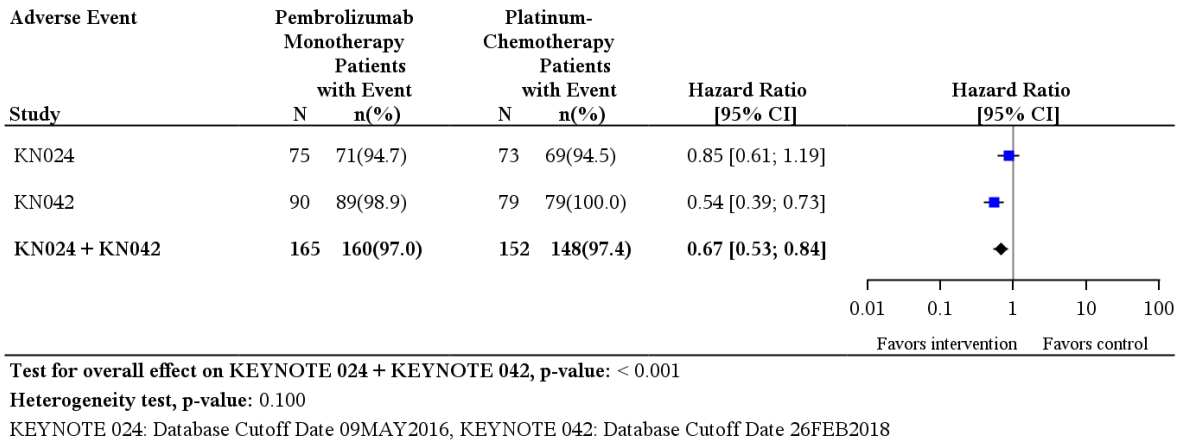


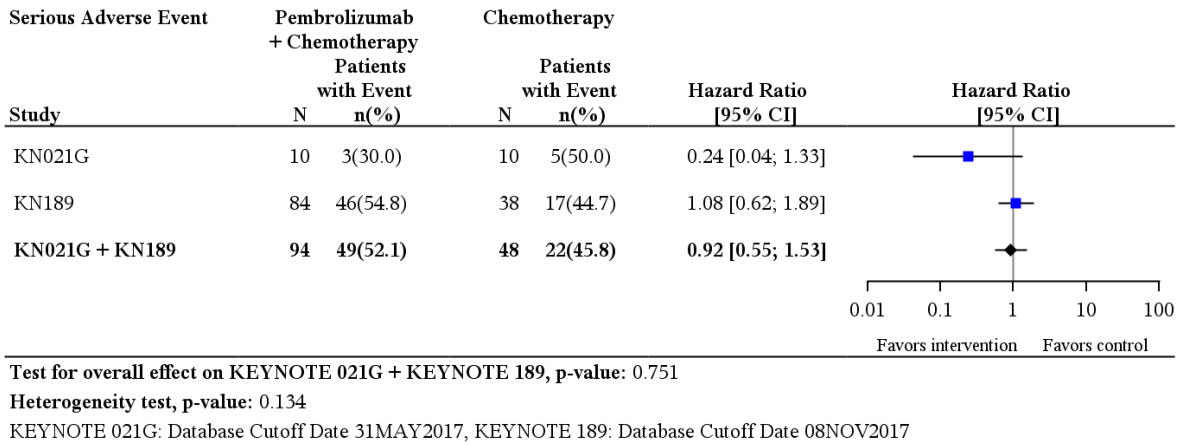
Abbildung 4-219: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs in der TPC Survey Population für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigen für nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit einen PD-L1 TPS ≥ 50 % mit metastasierendem, nicht plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,59 (95 %-KI: [0,32; 1,09]; p = 0,094) (Tabelle 4-263). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie ist nicht statistisch signifikant. Der Anteil an Patienten, die im Laufe der Studienteilnahme mindestens ein Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfuhren, liegt unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei 52,1 % und unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 48,5 %.

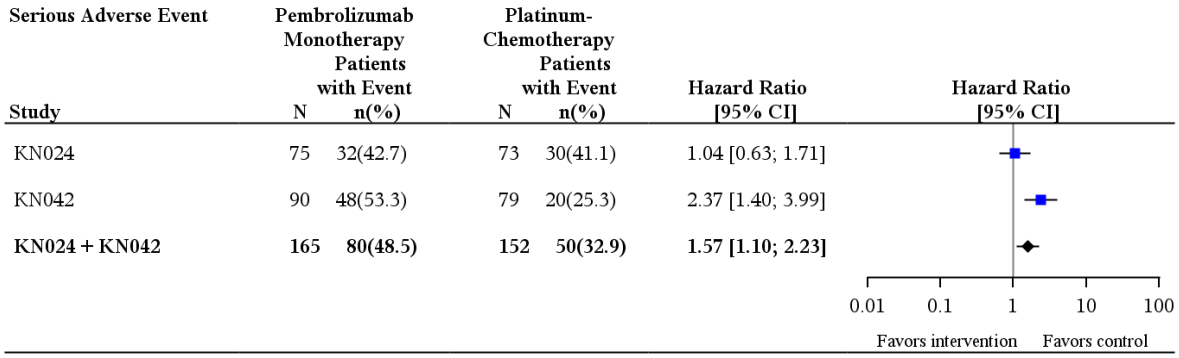
Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G hinsichtlich Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse vor (p = 0,134) (Abbildung 4-220).

Zwischen den beiden Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 liegt ein Hinweis auf eine Heterogenität hinsichtlich schwerwiegender unerwünschte Ereignisse vor (p = 0,024) (Abbildung 4-221). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für diesen Endpunkt sind daher vorsichtig zu interpretieren.



Test for overall effect on KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189, p-value: 0.751
Heterogeneity test, p-value: 0.134
KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date 08NOV2017

Abbildung 4-220: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G



Test for overall effect on KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042, p-value: 0.013
Heterogeneity test, p-value: 0.024
KEYNOTE 024: Database Cutoff Date 09MAY2016, KEYNOTE 042: Database Cutoff Date 26FEB2018

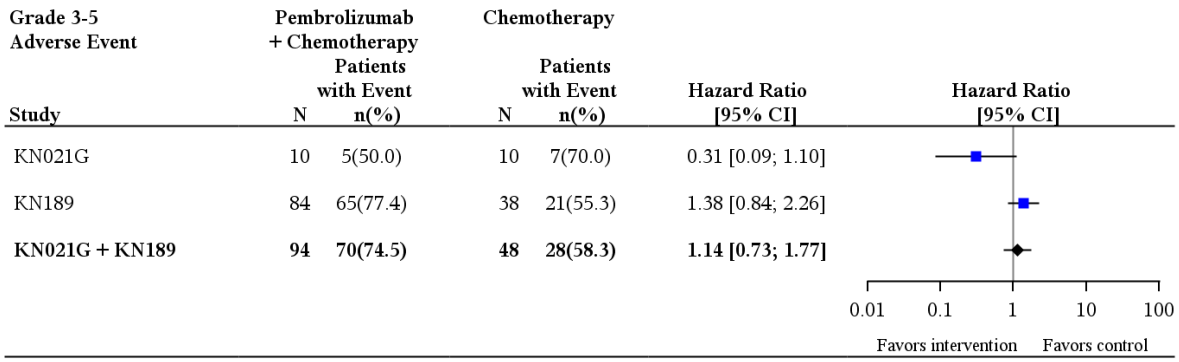
Abbildung 4-221: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs in der TPC Survey Population für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) zeigen für nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit nicht plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 1,52 (95 %-KI: [0,89; 2,58]; p = 0,124 (Tabelle 4-263). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie ist nicht statistisch signifikant. Der Anteil an Patienten, die im Laufe der Studienteilnahme mindestens ein Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfuhren, liegt unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei 74,5 % und unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 53,3 %.

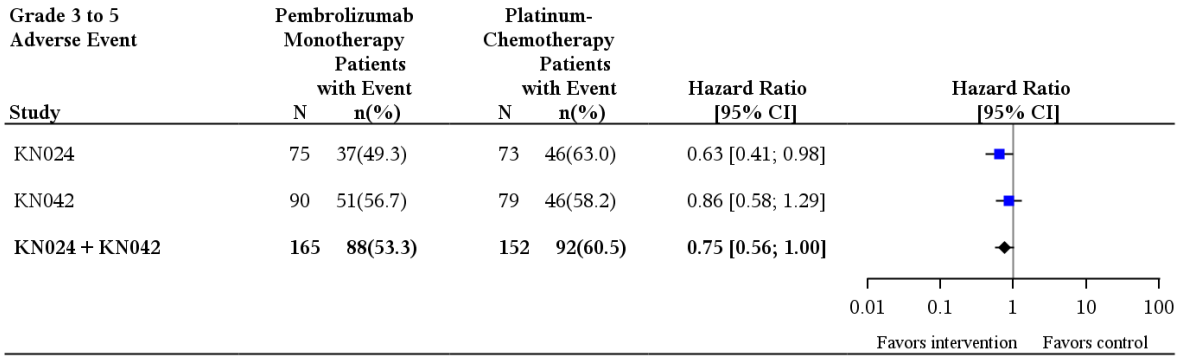
Es liegt ein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G hinsichtlich dem Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) vor (p = 0,008) (Abbildung 4-222). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für diesen Endpunkt sind daher vorsichtig zu interpretieren.

Zwischen den beiden Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 liegt dagegen kein Hinweis auf eine Heterogenität für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) vor (p = 0,206) (Abbildung 4-223).



Test for overall effect on KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189, p-value: 0.573
Heterogeneity test, p-value: 0.008
KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date 08NOV2017

Abbildung 4-222: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G



Test for overall effect on KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042, p-value: 0.053
Heterogeneity test, p-value: 0.206
KEYNOTE 024: Database Cutoff Date 09MAY2016, KEYNOTE 042: Database Cutoff Date 26FEB2018

Abbildung 4-223: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs in der TPC Survey Population für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen zeigen für nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit PD-L1 TPS ≥50 % mit metastasierendem, nicht plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 2,45 (95 %-KI: [0,82; 7,31]; p = 0,108) (Tabelle 4-263). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschten Ereignissen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie ist nicht statistisch signifikant. Der Anteil an Patienten, die im Laufe der Studienteilnahme die Therapie wegen unerwünschten Ereignissen abbrachen, liegt unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei 34,0 % und unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 16,4 %.

Es liegt ein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G hinsichtlich dem Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen vor (p = 0,049) (Abbildung 4-224). Die Ergebnisse der Meta-Analyse für diesen Endpunkt sind daher vorsichtig zu interpretieren.

Zwischen den beiden Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 liegt dagegen kein Hinweis auf eine Heterogenität für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen vor (p = 0,235) (Abbildung 4-225).

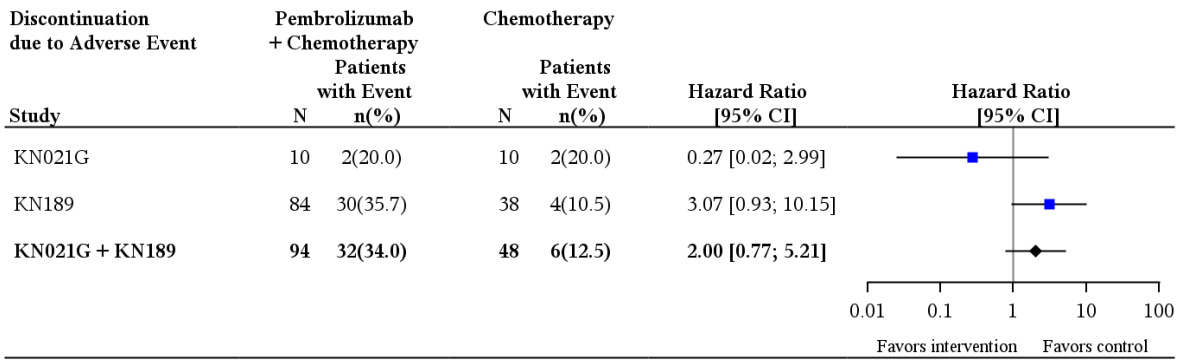


Abbildung 4-224: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G

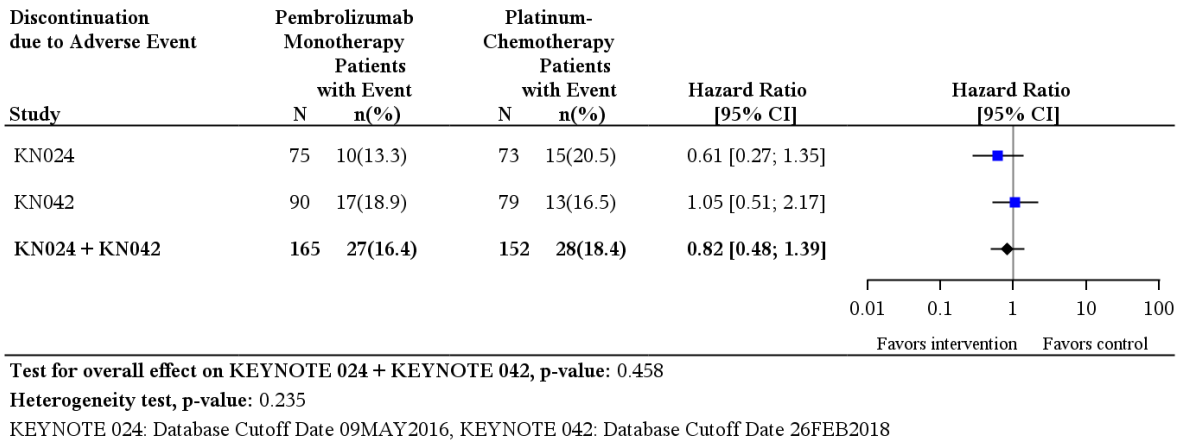


Abbildung 4-225: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) und Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses gegliedert nach Systemorganklassen und Preferred Terms des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-264: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklassen aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042 für indirekte Vergleiche

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	62 (66,0)	12,0 [9,0;19,0]				48	26 (54,2)	15,3 [11,0;-]	1,20 [0,76;1,90]	4,87	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	35 (21,2)	119,1 [74,9;119,1]	152	90 (59,2)	10,7 [9,0;14,7]	0,25 [0,17;0,37]	[2,65;8,94]	0,000
Herzerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	7 (7,4)	Nicht erreicht [-;-]				48	5 (10,4)	Nicht erreicht [-;-]	0,51 [0,16;1,64]	0,53	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	17 (10,3)	Nicht erreicht [-;-]	152	16 (10,5)	Nicht erreicht [-;-]	0,95 [0,48;1,88]	[0,14;2,09]	0,368
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	12 (12,8)	Nicht erreicht [-;-]				48	7 (14,6)	Nicht erreicht [-;-]	0,62 [0,24;1,61]	1,28	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	3 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	152	5 (3,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,48 [0,11;2,05]	[0,23;7,24]	0,779

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Endokrine Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	13 (13,8)	Nicht erreicht [-;-]				48	3 (6,3)	Nicht erreicht [-;-]	1,79 [0,50;6,39]	0,39	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	23 (13,9)	Nicht erreicht [-;-]	152	6 (3,9)	124,3 [-;-]	4,62 [1,75;12,15]	[0,08;1,92]	0,246
Augenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	31 (33,0)	Nicht erreicht [51,4;-]				48	13 (27,1)	Nicht erreicht [28,3;-]	1,05 [0,54;2,05]	2,35	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	10 (6,1)	Nicht erreicht [-;-]	152	20 (13,2)	Nicht erreicht [-;-]	0,45 [0,21;0,96]	[0,86;6,44]	0,097
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	79 (84,0)	1,3 [0,9;3,3]				48	38 (79,2)	1,9 [0,7;4,7]	1,11 [0,74;1,66]	2,40	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	82 (49,7)	27,7 [16,1;51,9]	152	107 (70,4)	1,6 [0,9;3,4]	0,46 [0,35;0,62]	[1,46;3,93]	0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	72 (76,6)	8,3 [3,6;14,1]				48	37 (77,1)	6,1 [3,3;8,6]	0,72 [0,48;1,09]	0,77	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	87 (52,7)	16,1 [11,6;42,0]	152	82 (53,9)	12,1 [5,0;67,6]	0,93 [0,69;1,26]	[0,46;1,28]	0,317
Leber- und Gallenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	5 (5,3)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	4 (2,4)	Nicht erreicht [-;-]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-;-]	3,77 [0,42;33,78]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Erkrankungen des Immunsystems												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	4 (4,3)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	5 (3,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-;-]	4,17 [0,48;35,87]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	61 (64,9)	27,3 [19,3;34,4]				48	22 (45,8)	36,4 [13,0;-]	1,13 [0,69;1,85]	1,24	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	74 (44,8)	36,9 [30,7;55,9]	152	67 (44,1)	40,6 [23,7;75,7]	0,91 [0,65;1,27]	[0,68;2,26]	0,478
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	17 (18,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	5 (10,4)	Nicht erreicht [-;-]	1,41 [0,51;3,91]	0,56	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	21 (12,7)	Nicht erreicht [-;-]	152	8 (5,3)	Nicht erreicht [-;-]	2,51 [1,11;5,68]	[0,15;2,07]	0,387
Untersuchungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	52 (55,3)	25,3 [17,3;47,1]				48	19 (39,6)	Nicht erreicht [13,1;-]	1,29 [0,76;2,19]	2,14	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	54 (32,7)	Nicht erreicht [54,1;-]	152	73 (48,0)	31,0 [17,3;-]	0,60 [0,42;0,86]	[1,13;4,06]	0,020
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	52 (55,3)	29,7 [13,9;-]				48	28 (58,3)	9,1 [4,1;54,9]	0,78 [0,48;1,24]	1,50	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	53 (32,1)	Nicht erreicht [-;-]	152	77 (50,7)	34,9 [9,4;73,7]	0,52 [0,36;0,74]	[0,83;2,69]	0,177

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	38 (40,4)	81,4 [31,6;81,4]				48	24 (50,0)	17,0 [11,0;-]	0,59 [0,35;0,99]	0,56	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	53 (32,1)	90,3 [49,1;-]	152	46 (30,3)	Nicht erreicht [-;-]	1,05 [0,71;1,56]	[0,29;1,08]	0,084
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	4 (4,3)	Nicht erreicht [-;-]				48	5 (10,4)	Nicht erreicht [-;-]	0,25 [0,06;0,97]	0,07	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	8 (4,8)	Nicht erreicht [-;-]	152	2 (1,3)	Nicht erreicht [-;-]	3,52 [0,75;16,60]	[0,01;0,56]	0,012
Erkrankungen des Nervensystems												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	44 (46,8)	44,7 [18,0;-]				48	23 (47,9)	35,1 [8,1;-]	0,80 [0,48;1,35]	1,01	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	48 (29,1)	97,3 [54,1;-]	152	52 (34,2)	63,1 [49,9;-]	0,80 [0,54;1,18]	[0,53;1,93]	0,980
Produkt-assoziierte Probleme												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	15 (16,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	10 (20,8)	68,9 [68,9;-]	0,69 [0,30;1,57]	1,03	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	19 (11,5)	Nicht erreicht [-;-]	152	25 (16,4)	Nicht erreicht [-;-]	0,67 [0,37;1,21]	[0,37;2,84]	0,961

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert[f]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	19 (20,2)	Nicht erreicht [-;-]				48	4 (8,3)	Nicht erreicht [-;-]	1,76 [0,59;5,26]	2,49	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	13 (7,9)	Nicht erreicht [-;-]	152	15 (9,9)	Nicht erreicht [-;-]	0,71 [0,33;1,50]	[0,66;9,37]	0,178
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	10 (10,6)	Nicht erreicht [-;-]				48	1 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]	3,67 [0,46;29,25]	6,54	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	3 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	152	5 (3,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,56 [0,13;2,35]	[0,53;81,33]	0,144
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	55 (58,5)	25,7 [15,1;42,0]				48	34 (70,8)	9,9 [6,3;15,1]	0,56 [0,36;0,87]	0,41	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	91 (55,2)	19,1 [13,1;35,6]	152	67 (44,1)	40,3 [26,7;-]	1,37 [1,00;1,88]	[0,24;0,70]	0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	41 (43,6)	48,3 [21,4;-]				48	27 (56,3)	13,1 [3,9;28,3]	0,55 [0,33;0,91]	0,30	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	69 (41,8)	43,7 [30,9;65,1]	152	40 (26,3)	Nicht erreicht [73,6;-]	1,81 [1,22;2,67]	[0,16;0,57]	0,000
Soziale Umstände												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert[f]
Gefäßerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	18 (19,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	4 (8,3)	Nicht erreicht [-;-]	1,68 [0,56;5,07]	1,61	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	16 (9,7)	Nicht erreicht [-;-]	152	14 (9,2)	Nicht erreicht [-;-]	1,05 [0,51;2,15]	[0,43;6,01]	0,478

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024, sowie Carboplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189 und All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie (KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 189 bzw. KEYNOTE 024 vs. KEYNOTE 042)

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042))

f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler

g: Datenschnitt: 31. Mai 2017

h: Datenschnitt: 08. November 2017

i: Datenschnitt: 09. Mai 2016

j: Datenschnitt: 26. Februar 2018

ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Im indirekten Vergleich auf Basis der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 zeigt sich in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in den folgenden Systemorganklassen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie (Tabelle 4-264):

- Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)
  (4,3 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vs. 4,8 % unter Pembrolizumab-Monotherapie; HR: 0,07; 95%-KI: [0,01; 0,56]; p = 0,012)

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
  (58,5 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vs. 55,2 % unter Pembrolizumab-Monotherapie; HR: 0,41; 95%-KI: [0,24; 0,70]; p = 0,001)

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
  (43,6 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vs. 41,8% unter Pembrolizumab-Monotherapie; HR: 0,30; 95%-KI: [0,16; 0,57]; p < 0,001)

Im indirekten Vergleich auf Basis der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 + KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042 zeigt sich in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in den folgenden Systemorganklassen ein statistisch signifikanter Vorteil zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie (Tabelle 4-264):

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
  (66,0 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vs. 21,2 % unter Pembrolizumab-Monotherapie; HR: 4,87; 95%-KI: [2,65; 8,94]; p < 0,001)

- Erkrankungen des Gastrointestinaltraks
  (84,0 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vs. 49,7 % unter Pembrolizumab-Monotherapie; HR: 2,40; 95%-KI: [1,46; 3,93]; p = 0,001)

- Untersuchungen
  (55,3 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vs. 32,7 % unter Pembrolizumab-Monotherapie; HR: 2,14; 95%-KI: [1,13; 4,06]; p = 0,020)

Tabelle 4-265: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042 für indirekte Vergleiche

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	10 (10,6)	Nicht erreicht [-;-]				48	6 (12,5)	Nicht erreicht [-;-]	0,67 [0,24;1,86]	3,26	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	2 (1,2)	Nicht erreicht [-;-]	152	9 (5,9)	Nicht erreicht [-;-]	0,20 [0,04;0,95]	[0,52;20,60]	0,210
Herzerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	2 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	3 (6,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,29 [0,05;1,80]	0,23	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	10 (6,1)	Nicht erreicht [-;-]	152	7 (4,6)	Nicht erreicht [-;-]	1,25 [0,47;3,30]	[0,03;1,84]	0,165
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	1 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	1 (0,6)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]			
Augenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	11 (11,7)	Nicht erreicht [-;-]				48	5 (10,4)	Nicht erreicht [-;-]	1,13 [0,39;3,31]	1,23	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	6 (3,6)	Nicht erreicht [-;-]	152	6 (3,9)	Nicht erreicht [-;-]	0,92 [0,30;2,85]	[0,26;5,86]	0,795
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	5 (5,3)	Nicht erreicht [-;-]				48	4 (8,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,54 [0,14;2,01]	0,08	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	8 (4,8)	Nicht erreicht [-;-]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-;-]	7,04 [0,88;56,47]	[0,01;0,90]	0,041
Leber- und Gallenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	1 (1,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	2 (1,2)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Erkrankungen des Immunsystems												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	1 (0,6)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	15 (16,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	7 (14,6)	Nicht erreicht [-;-]	0,92 [0,37;2,28]	1,00	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	25 (15,2)	Nicht erreicht [112,0;-]	152	24 (15,8)	Nicht erreicht [75,7;-]	0,92 [0,52;1,61]	[0,34;2,92]	1,000
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	3 (3,2)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	1 (0,6)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Untersuchungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	2 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	2 (1,2)	Nicht erreicht [-;-]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-;-]	1,86 [0,17;20,56]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	3 (3,2)	Nicht erreicht [-;-]				48	1 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]	1,00 [0,10;10,01]	2,35	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	2 (1,2)	Nicht erreicht [-;-]	152	4 (2,6)	Nicht erreicht [-;-]	0,43 [0,08;2,35]	[0,13;41,46]	0,559
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	2 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	1 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]	0,75 [0,07;8,34]	0,79	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	2 (1,2)	Nicht erreicht [-;-]	152	2 (1,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,95 [0,13;6,72]	[0,04;17,69]	0,883
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	2 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	2 (4,2)	Nicht erreicht [-;-]	0,32 [0,04;2,41]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	5 (3,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	5 (5,3)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	6 (3,6)	Nicht erreicht [-;-]	152	4 (2,6)	Nicht erreicht [-;-]	1,29 [0,36;4,60]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Produkt-assoziierte Probleme												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	3 (3,2)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	2 (1,2)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	5 (5,3)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	2 (1,2)	Nicht erreicht [-;-]	152	4 (2,6)	Nicht erreicht [-;-]	0,47 [0,09;2,57]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	1 (1,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	1 (0,6)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert[f]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	10 (10,6)	Nicht erreicht [-;-]				48	7 (14,6)	Nicht erreicht [-;-]	0,61 [0,23;1,62]	0,17 [0,05;0,58]	0,005
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	34 (20,6)	Nicht erreicht [90,1;-]	152	9 (5,9)	Nicht erreicht [-;-]	3,59 [1,72;7,50]		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	1 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]		
Soziale Umstände												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]		
Gefäßerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	2 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	2 (1,2)	Nicht erreicht [-;-]	152	3 (2,0)	Nicht erreicht [-;-]	0,61 [0,10;3,66]		

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024, sowie Carboplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189 und All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie (KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 189 bzw. KEYNOTE 024 vs. KEYNOTE 042)
e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042))
f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler
g: Datenschnitt: 31. Mai 2017
h: Datenschnitt: 08. November 2017
i: Datenschnitt: 09. Mai 2016
j: Datenschnitt: 26. Februar 2018

ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Im indirekten Vergleich auf Basis der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 zeigt sich in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den folgenden Systemorganklassen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie (Tabelle 4-265):

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
  (5,3 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vs. 4,8 % unter Pembrolizumab-Monotherapie; HR: 0,08; 95%-KI: [0,01; 0,90]; p = 0,041)

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
  (10,6 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vs. 20,6 % unter Pembrolizumab-Monotherapie; HR: 0,17; 95%-KI: [0,05; 0,58]; p = 0,005)

Tabelle 4-266: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklassen aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042 für indirekte Vergleiche

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	31 (33,0)	Nicht erreicht [52,3;-]				48	12 (25,0)	Nicht erreicht [37,1;-]	1,15 [0,59;2,27]	8,01 [2,91;22,00]	0,000
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	8 (4,8)	Nicht erreicht [-;-]	152	45 (29,6)	Nicht erreicht [-;-]	0,14 [0,07;0,31]		
Herzerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	3 (3,2)	Nicht erreicht [-;-]				48	2 (4,2)	Nicht erreicht [-;-]	0,54 [0,09;3,31]	0,50 [0,06;3,84]	0,501
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	10 (6,1)	Nicht erreicht [-;-]	152	8 (5,3)	Nicht erreicht [-;-]	1,08 [0,42;2,76]		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]		
Endokrine Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	1 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	1 (0,6)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]		

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]			
Augenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	17 (18,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	6 (12,5)	Nicht erreicht [-;-]	1,42 [0,55;3,65]	2,53 [0,59;10,97]	0,214
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	5 (3,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	8 (5,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,56 [0,18;1,72]		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	18 (19,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	6 (12,5)	Nicht erreicht [-;-]	1,10 [0,44;2,79]	1,03 [0,29;3,62]	0,961
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	12 (7,3)	Nicht erreicht [-;-]	152	10 (6,6)	Nicht erreicht [-;-]	1,07 [0,46;2,48]		
Leber- und Gallenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	2 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	2 (1,2)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]		

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert[f]
Erkrankungen des Immunsystems												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	15 (16,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	6 (12,5)	Nicht erreicht [-;-]	0,96 [0,37;2,51]	1,10	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	27 (16,4)	114,1 [-;-]	152	28 (18,4)	Nicht erreicht [75,7;-]	0,87 [0,51;1,49]	[0,36;3,30]	0,868
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	6 (6,4)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Untersuchungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	13 (13,8)	Nicht erreicht [-;-]				48	4 (8,3)	Nicht erreicht [-;-]	1,27 [0,41;3,94]	2,85	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	8 (4,8)	Nicht erreicht [-;-]	152	16 (10,5)	Nicht erreicht [-;-]	0,45 [0,19;1,04]	[0,69;11,74]	0,147

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	11 (11,7)	Nicht erreicht [-;-]				48	3 (6,3)	Nicht erreicht [-;-]	1,33 [0,37;4,82]	2,86 [0,65;12,52]	0,164
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	11 (6,7)	Nicht erreicht [-;-]	152	21 (13,8)	Nicht erreicht [-;-]	0,47 [0,22;0,97]		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	6 (6,4)	Nicht erreicht [76,6;-]				48	3 (6,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,68 [0,16;2,85]	0,31 [0,03;2,73]	0,290
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	5 (3,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	2 (1,3)	Nicht erreicht [-;-]	2,22 [0,43;11,51]		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	2 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	2 (4,2)	72,1 [72,1;-]	0,21 [0,03;1,54]	0,08 [0,00;1,67]	0,103
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	3 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-;-]	2,57 [0,27;24,85]		
Erkrankungen des Nervensystems												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	8 (8,5)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	5 (3,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	6 (3,9)	Nicht erreicht [-;-]	0,71 [0,21;2,34]		

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Produkt-assoziierte Probleme												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	2 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	2 (1,2)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	6 (6,4)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	2 (1,2)	Nicht erreicht [-;-]	152	3 (2,0)	Nicht erreicht [-;-]	0,63 [0,10;3,78]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	2 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	2 (1,2)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert[f]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	11 (11,7)	Nicht erreicht [-;-]				48	8 (16,7)	Nicht erreicht [-;-]	0,53 [0,21;1,35]	0,23	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	31 (18,8)	111,0 [111,0;-]	152	13 (8,6)	Nicht erreicht [-;-]	2,31 [1,20;4,42]	[0,07;0,72]	0,011
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	3 (3,2)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	7 (4,2)	Nicht erreicht [-;-]	152	2 (1,3)	Nicht erreicht [-;-]	3,10 [0,64;14,99]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Soziale Umstände												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	4 (4,3)	Nicht erreicht [-;-]				48	2 (4,2)	Nicht erreicht [-;-]	0,58 [0,10;3,29]	0,81	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	3 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	152	4 (2,6)	Nicht erreicht [-;-]	0,71 [0,16;3,20]	[0,08;8,03]	0,856

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024, sowie Carboplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189 und All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie (KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 189 bzw. KEYNOTE 024 vs. KEYNOTE 042)
e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042))
f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler
g: Datenschnitt: 31. Mai 2017
h: Datenschnitt: 08. November 2017
i: Datenschnitt: 09. Mai 2016
j: Datenschnitt: 26. Februar 2018

ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Im indirekten Vergleich auf Basis der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 zeigt sich in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) in der folgenden Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie (Tabelle 4-266):

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
  (11,7 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vs. 18,8 % unter Pembrolizumab-Monotherapie; HR: 0,23; 95%-KI: [0,07; 0,72]; p = 0,011)

Im indirekten Vergleich auf Basis der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 zeigt sich in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) in der folgenden Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Vorteil zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie (Tabelle 4-266):

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
  (33,0 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vs. 4,8 % unter Pembrolizumab-Monotherapie; HR: 8,01; 95%-KI: [2,91; 22,00]; p < 0,001)

Tabelle 4-267: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklassen aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042 für indirekte Vergleiche

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	3 (3,2)	Nicht erreicht [83,3;-]				48	1 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]	0,88 [0,09;8,73]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	2 (1,3)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	1 (0,6)	Nicht erreicht [-;-]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-;-]	0,63 [0,04;10,68]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]			
Augenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	3 (3,2)	Nicht erreicht [-;-]				48	1 (2,1)	Nicht erreicht [51,0;-]	1,19 [0,12;11,76]	2,45	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	1 (0,6)	Nicht erreicht [-;-]	152	2 (1,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,49 [0,04;5,37]	[0,09;67,49]	0,597
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	2 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	1 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]	0,65 [0,06;7,31]	0,69	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	4 (2,4)	Nicht erreicht [-;-]	152	4 (2,6)	Nicht erreicht [-;-]	0,95 [0,24;3,79]	[0,04;11,15]	0,791
Leber- und Gallenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	2 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	1 (0,6)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Erkrankungen des Immunsystems												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	2 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	3 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	152	5 (3,3)	Nicht erreicht [75,7;-]	0,48 [0,11;2,04]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Untersuchungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	5 (5,3)	Nicht erreicht [82,1;-]				48	1 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]	1,96 [0,21;18,01]	5,04	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	2 (1,2)	Nicht erreicht [-;-]	152	5 (3,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,39 [0,08;2,01]	[0,32;79,39]	0,250

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	3 (3,2)	Nicht erreicht [79,7;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	1 (2,1)	85,7 [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	2 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	3 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	152	4 (2,6)	Nicht erreicht [-;-]	0,60 [0,13;2,74]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]			
Produkt-assoziierte Probleme												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	5 (5,3)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	1 (0,6)	Nicht erreicht [-;-]	152	2 (1,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,40 [0,04;4,44]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert[f]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	5 (5,3)	Nicht erreicht [-;-]				48	1 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]	1,54 [0,18;13,54]	0,47 [0,04;5,89]	0,562
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	11 (6,7)	Nicht erreicht [-;-]	152	3 (2,0)	Nicht erreicht [-;-]	3,26 [0,91;11,70]		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	1 (1,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	2 (1,3)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]		
Soziale Umstände												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]		
Gefäßerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]		

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024, sowie Carboplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189 und All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie (KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 189 bzw. KEYNOTE 024 vs. KEYNOTE 042)
e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042))
f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler
g: Datenschnitt: 31. Mai 2017
h: Datenschnitt: 08. November 2017
i: Datenschnitt: 09. Mai 2016
j: Datenschnitt: 26. Februar 2018

ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Im indirekten Vergleich auf Basis der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 zeigt sich in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie (Tabelle 4-267). Aufgrund der geringen Ereigniszahlen konnte für kaum eine der Systemorganklassen ein Effektschätzer berechnet werden.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-268: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus der Meta-Analyse von KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042 für indirekte Vergleiche

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	29 (30,9)	Nicht erreicht [63,3;-]				48	4 (8,3)	Nicht erreicht [-;-]	3,08 [1,08;8,80]	0,59	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	51 (30,9)	105,1 [51,1;-]	152	11 (7,2)	124,3 [-;-]	5,21 [2,64;10,28]	[0,17;2,06]	0,409
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünchte Ereignisse												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	6 (6,4)	Nicht erreicht [-;-]				48	2 (4,2)	Nicht erreicht [-;-]	1,27 [0,25;6,28]	0,17	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	17 (10,3)	Nicht erreicht [-;-]	152	2 (1,3)	Nicht erreicht [-;-]	7,52 [1,73;32,63]	[0,02;1,48]	0,108
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	11 (11,7)	Nicht erreicht [-;-]				48	2 (4,2)	Nicht erreicht [-;-]	2,01 [0,44;9,13]	0,41	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	17 (10,3)	Nicht erreicht [-;-]	152	3 (2,0)	Nicht erreicht [-;-]	4,94 [1,44;16,89]	[0,06;2,86]	0,367

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024, sowie Carboplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189 und All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie (KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 189 bzw. KEYNOTE 024 vs. KEYNOTE 042)

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]
e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042))												
f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler												
g: Datenschnitt: 31. Mai 2017												
h: Datenschnitt: 08. November 2017												
i: Datenschnitt: 09. Mai 2016												
j: Datenschnitt: 26. Februar 2018												
ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score												

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs in der TPC Survey Population für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zeigen für nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit einer PD-L1 TPS ≥50 % mit nicht plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,59 (95 %-KI: [0,17; 2,06]; p = 0,409 (Tabelle 4-268). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines immunvermittelten unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie ist nicht statistisch signifikant. Der Anteil an Patienten, die im Laufe der Studienteilnahme mindestens ein immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis erfuhr, ist mit 30,9 % in beiden Behandlungsgruppen identisch.

Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G hinsichtlich Immunvermittelter unerwünschter Ereignisse vor (p = 0,991) (Abbildung 4-226).

Zwischen den beiden Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 liegt ebenfalls kein Hinweis auf eine Heterogenität hinsichtlich Immunvermittelter unerwünschter Ereignisse vor (p = 0,889) (Abbildung 4-227).

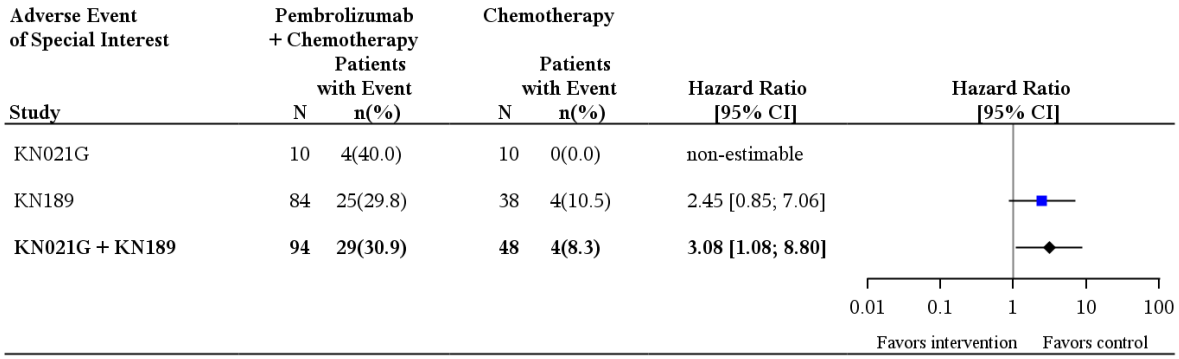


Abbildung 4-226: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G

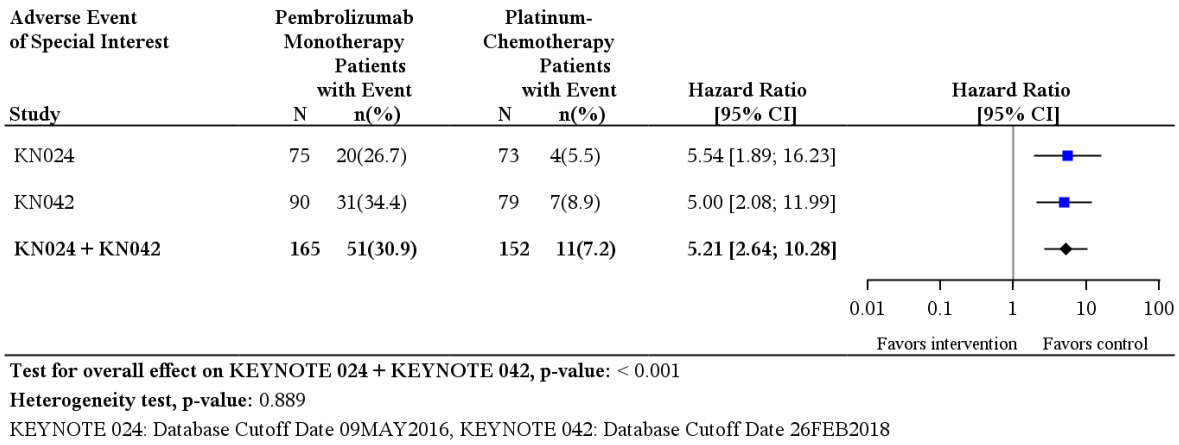
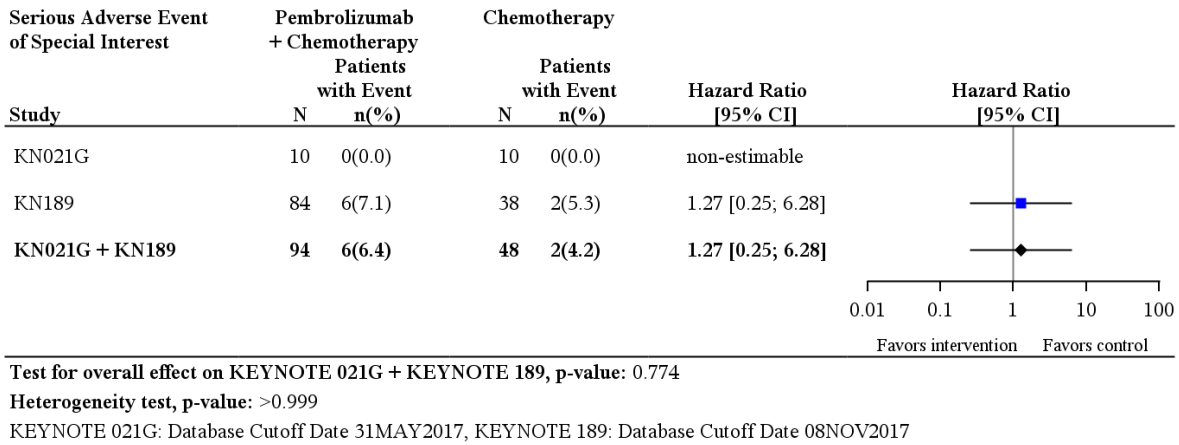


Abbildung 4-227: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

Schwerwiegende Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Schwerwiegende AEOSI)

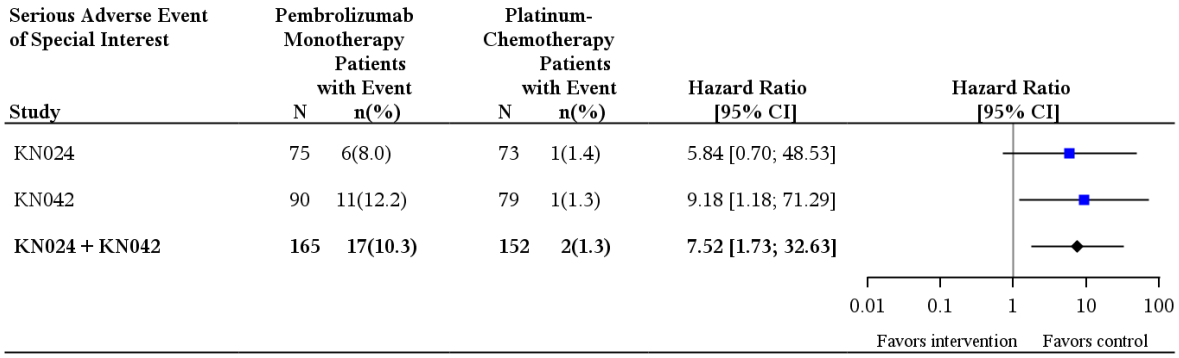
Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs in der TPC Survey Population für den Endpunkt Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse zeigen für nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit PD-L1 TPS ≥50 % mit metastasierendem, nicht plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,17 (95 %-KI: [0,02; 1,48]; p = 0,108 (Tabelle 4-268). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie ist nicht statistisch signifikant. Der Anteil an Patienten, die im Laufe der Studienteilnahme mindestens ein schwerwiegendes immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis erfuhr, liegt unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei 6,4 % und unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 10,3 %.

Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 hinsichtlich Schwerwiegender immunvermittelter unerwünschter Ereignisse vor (p = 0,722) (Abbildung 4-229).



Test for overall effect on KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189, p-value: 0.774
Heterogeneity test, p-value: >0.999
KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date 08NOV2017

Abbildung 4-228: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die Population mit einem PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G



Test for overall effect on KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042, p-value: 0.007
Heterogeneity test, p-value: 0.722
KEYNOTE 024: Database Cutoff Date 09MAY2016, KEYNOTE 042: Database Cutoff Date 26FEB2018

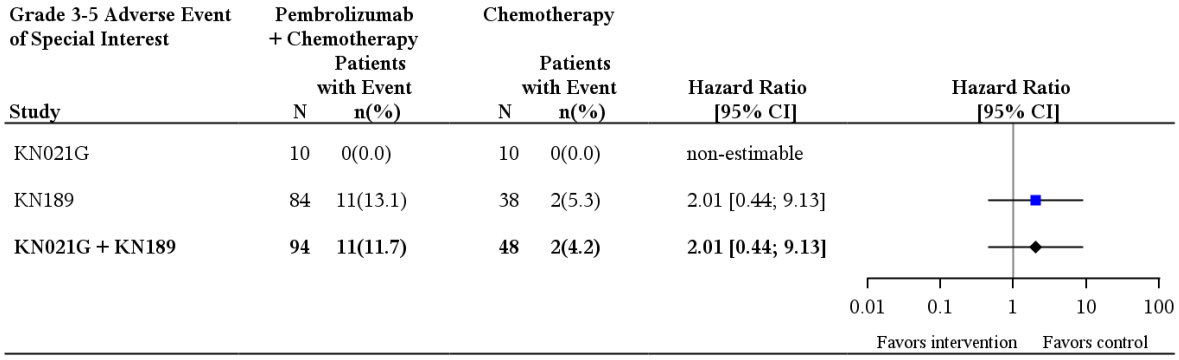
Abbildung 4-229: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

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

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs in der TPC Survey Population für den Endpunkt Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) zeigen für nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit PD-L1 TPS ≥50 % mit metastasierendem, nicht plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen ein HR von 0,41 (95 %-KI: [0,06; 2,86]; p = 0,367 (Tabelle 4-268). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie ist nicht statistisch signifikant. Der Anteil an Patienten, die im Laufe der Studienteilnahme mindestens ein schweres immunvermitteltes unerwünschtes

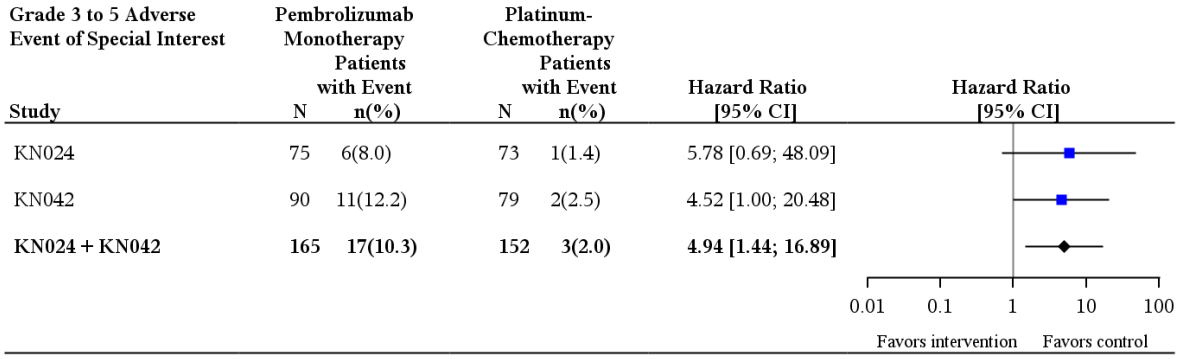
Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) erfuhr, liegt unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei 11,7 % und unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 10,3 %.

Es liegt kein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den beiden Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 hinsichtlich Schwerer immunvermittelter unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) vor (p = 0,873) (Abbildung 4-231).



Test for overall effect on KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189, p-value: 0.365
Heterogeneity test, p-value: >0.999
KEYNOTE 021G: Database Cutoff Date 31MAY2017, KEYNOTE 189: Database Cutoff Date 08NOV2017

Abbildung 4-230: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die Population mit einem PD-L1 TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G



Test for overall effect on KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042, p-value: 0.011
Heterogeneity test, p-value: 0.873
KEYNOTE 024: Database Cutoff Date 09MAY2016, KEYNOTE 042: Database Cutoff Date 26FEB2018

Abbildung 4-231: Forest Plot und Heterogenitätsmaß für den Endpunkt Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) für die Population mit einem TPS ≥ 50 % der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

Im Folgenden werden Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gegliedert nach Systemorganklassen des indirekten Vergleichs auf Basis der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) dargestellt.

Tabelle 4-269: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse aus der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189+KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024+KEYNOTE 042 für indirekte Vergleiche

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	1 (0,6)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	12 (12,8)	Nicht erreicht [-;-]				48	2 (4,2)	Nicht erreicht [-;-]	2,65 [0,59;12,03]	0,60	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	22 (13,3)	Nicht erreicht [-;-]	152	6 (3,9)	124,3 [-;-]	4,39 [1,66;11,59]	[0,10;3,65]	0,583

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]			
Augenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	4 (4,3)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	2 (1,2)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	1 (1,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	1 (0,6)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Erkrankungen des Immunsystems												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	2 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	5 (3,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-;-]	4,17 [0,48;35,87]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	1 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	5 (3,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-;-]	4,71 [0,55;40,33]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Untersuchungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	2 (1,2)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Produkt-assoziierte Probleme												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	3 (3,2)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	1 (0,6)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d]	ITC Hazard Ratio[e]	p-Wert[f]
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	7 (7,4)	Nicht erreicht [-;-]				48	1 (2,1)	Nicht erreicht [-;-]	2,60 [0,32;21,24]	0,36 [0,03;4,65]	0,433
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	16 (9,7)	Nicht erreicht [105,1;-]	152	2 (1,3)	Nicht erreicht [-;-]	7,26 [1,67;31,61]		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	3 (3,2)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	8 (4,8)	Nicht erreicht [-;-]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-;-]	7,17 [0,89;57,42]		
Soziale Umstände												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]		
Gefäßerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 021G[g] + KEYNOTE 189[h]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				48	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.
Studie: KEYNOTE 024[i] + KEYNOTE 042[j]				165	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]		

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024, sowie Carboplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189 und All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[f]

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie (KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 189 bzw. KEYNOTE 024 vs. KEYNOTE 042)
e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042))
f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler
g: Datenschnitt: 31. Mai 2017
h: Datenschnitt: 08. November 2017
i: Datenschnitt: 09. Mai 2016
j: Datenschnitt: 26. Februar 2018

ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Im indirekten Vergleich auf Basis der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 zeigt sich in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse in keiner Systemorganklasse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie (Tabelle 4-269). Aufgrund der geringen Ereigniszahlen konnte für kaum eine der Systemorganklassen ein Effektschätzer berechnet werden.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %), KEYNOTE 021G (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %), KEYNOTE 024 (TPC Survey Population) und KEYNOTE 042 (TPC Survey Population) werden die in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Subgruppen analysiert. Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür die Cochran`s-Q-Statistik gewählt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist unbedingt das Problem des multiplen Testens zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von α = 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führt. Des Weiteren gilt bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten, dass die Patientenzahlen in diesem indirekten Vergleich klein sind. Die entsprechend weiten Konfidenzintervalle spiegeln die Unsicherheit der Effektschätzer wider.

Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich insgesamt 171 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-270). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von α = 5 % sind demnach statistisch etwa 8 falsch positive Ergebnisse in den Interaktionstestungen zu erwarten, tatsächlich beobachtet wurden 18 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre

unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen alleine aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,2 % mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen < 0,1 %.

Tabelle 4-270: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen[a]	167
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (α = 0,05)	18
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei α = 0,05	8
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 18 falsch positiven Interaktionstests[b]	0,2 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest[b]	< 0,1 %

a: Die Summe aller durchgeführten Testungen in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ergibt sich aus den Testungen für den indirekten Vergleich:

Mortalität: 1 Endpunkt mit 6 Subgruppen = 6 Testungen

Krankheitssymptomatik: 20 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen plus 1 Endpunkt mit 4 Subgruppen abzüglich 23 „n.a./n.c." = 101 Testungen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen abzüglich 4 „n.a."= 32 Testungen

Unerwünschte Ereignisse: 7 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen abzüglich 14 „n.a./n.c." = 28 Testungen

Insgesamt: 167 Testungen (18 positive Interaktionen)

b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation

n.a.: Nicht anwendbar; n.c.: Nicht berechnet; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Quelle: eigene Berechnung durch MSD.

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.2.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (vgl. Abbildung 4-1) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.2.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wurden der Vollständigkeit halber aber dennoch dem Nutzendossier beigelegt (81).

4.3.2.1.3.2.1 Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich der TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 % dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Einzelstudien, die in den indirekten Vergleich eingeflossen sind, sind dem Dossier beigelegt (81).

Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-271 bis Tabelle 4-275) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen des indirekten Vergleichs durchgeführt wurden. Ergebnisse mit einem positiven Interaktionstest ($p < 0,05$) werden jeweils fett dargestellt.

Insgesamt wurden 18 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)

  Positive Interaktionstests für die EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust ($p = 0,042$), die EORTC QLQ-LC13 Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) ($p = 0,003$), die EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus ($p = 0,011$).

- Subgruppe Geschlecht (männlich vs. weiblich)

  Positive Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtüberleben ($p = 0,001$), den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ($p = 0,004$), die EORTC QLQ-LC13 Symptomskala Dyspnoe ($p = 0,016$), EQ-5D VAS (10 Punkte) ($p = 0,045$), Den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 - 5) ($p = 0,021$)

- Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)

  Positive Interaktionstests für Gesamtüberleben ($p = 0,015$), die EORTC QLQ-C30 Symptomskala Erschöpfung ($p = 0,048$), EQ-5D VAS (10 Punkte) ($p = 0,048$)

- Subgruppe Region (EU vs. nicht-EU)

  Positive Interaktionstests für die EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe ($p = 0,026$), die EORTC QLQ-LC13 Funktionsskala Schmerzen in anderen Körperregionen ($p = 0,025$), die EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion ($p = 0,005$).

- Raucherstatus (Nie vs. Ehemals/Aktiv)

  Positive Interaktionstests für EQ-5D VAS (10 Punkte) ($p = 0,006$) und EQ-5D VAS (7 Punkte) ($p = 0,008$), die EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion ($p = 0,031$)

- Hirnmetastasen bei Studienbeginn (ja vs. nein)

  Positiver Interaktionstest für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ($p = 0,007$)

Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-271 Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population (PD-L1 TPS ≥ 50 %))

Indirekter Vergleich (ITC)[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**					
Endpunkte	**Alter (<65 vs. ≥ 65 Jahre)**	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG Status (0 vs. ≥1)**	**Region (EU vs. Nicht-EU)**	**Raucher (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**
Gesamtüberleben und Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod						
Gesamtüberleben	0,909	**0,001[b]**	**0,015[b]**	0,434	0,119	0,743
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	0,073	**0,004[b]**	0,427	0,824		

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017(KEYNOTE 021G), 08. November 2017 (KEYNOTE 189), 09. Mai 2016 (KEYNOTE 024) und 26. Februar 2018 (KEYNOTE 042)
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0.05

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITC: Indirekter Vergleich

Krankheitssymptomatik

Tabelle 4-272: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Krankheitssymptomatik des indirekten Vergleichs (TPC Survey Population (PD-L1 TPS ≥ 50 %))

Indirekter Vergleich (ITC)[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**					
Endpunkte	**Alter (<65 vs. ≥ 65 Jahre)**	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG Status (0 vs. ≥1)**	**Region (EU vs. Nicht-EU)**	**Raucher (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen (10 Punkte)						
Erschöpfung	0,874	0,280	**0,048[b]**	0,560	0,131	0,785
Übelkeit und Erbrechen	0,224	0,061	0,583	0,253	0,236	0,654
Schmerzen	0,555	0,987	0,412	0,787	0,271	0,175
Dyspnoe	0,284	0,589	0,538	**0,026[b]**	n.a.	n.a.
Schlaflosigkeit	0,288	0,845	0,790	0,364	n.a.	0,419
Appetitverlust	**0,042[b]**	0,280	0,594	0,698	0,134	0,909
Verstopfung	0,073	0,368	0,132	0,632	n.a.	n.a.
Diarrhö	0,381	0,530	0,052	0,131	n.a.	n.a.
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen (10 Punkte)						
Dyspnoe	0,113	**0,016[b]**	0,772	0,892	0,116	0,066
Husten	0,667	0,289	0,973	0,544	n.a.	n.a.
Hämoptoe	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Mundschmerzen	0,826	0,130	0,361	0,656	0,092	0,720
Dysphagie	0,819	0,337	0,099	0,709	n.a.	0,524
Periphere Neuropathie	0,211	0,885	0,588	0,371	0,420	n.a.
Alopezie	0,184	0,166	0,997	0,749	n.a.	n.a.
Schmerzen (Brust)	0,578	0,057	0,959	0,365	n.a.	n.a.
Schmerzen (Arm/Schulter)	**0,003[b]**	0,571	0,714	0,670	n.a.	0,556
Schmerzen (andere)	0,240	0,074	0,600	**0,025[b]**	n.a.	0,419
EQ-5D VAS						
EQ-5D VAS (10 Punkte)	0,326	**0,045[b]**	**0,048[b]**	0,162	**0,006[b]**	0,703
EQ-5D VAS (7 Punkte)	0,685	0,204	0,111	0,313	**0,008[b]**	0,714

a: Datenschnitt: 08. November 2017 (KEYNOTE 189) und 09. Mai 2016 (KEYNOTE 024)

b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0.05

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; ITC: Indirekter Vergleich; n.a.: Nicht anwendbar; n.c.: Nicht berechnet. Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; VAS: Visuelle Analogskala.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-273: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus dem indirekten Vergleich (TPC Survey Population (PD-L1 TPS ≥ 50 %))

Indirekter Vergleich (ITC)[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**					
Endpunkte	**Alter (<65 vs. ≥ 65 Jahre)**	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG Status (0 vs. ≥1)**	**Region (EU vs. Nicht-EU))**	**Raucher (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**
Globaler Gesundheitsstatus						
Globaler Gesundheitsstatus	**0,011[b]**	0,483	0,922	0,601	n.a.	0,116
Funktionssubskalen						
Körperliche Funktion	0,574	0,303	0,961	0,357	0,620	0,952
Rollenfunktion	0,521	0,403	0,603	0,314	n.a.	0,251
Emotionale Funktion	0,211	0,355	0,416	**0,005[b]**	**0,031[b]**	0,584
Kognitive Funktion	0,800	0,616	0,514	0,336	0,450	n.a.
Soziale Funktion	0,449	0,451	0,820	0,390	n.a.	0,606

a: Datenschnitt: 08. November 2017 (KEYNOTE 189) und 09. Mai 2016 (KEYNOTE 024)
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0.05

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITC: Indirekter Vergleich; n.a.: Nicht anwendbar

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-274: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse des indirekten Vergleichs (TPC Survey Population (PD-L1 TPS ≥ 50 %))

Indirekter Vergleich (ITC)[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**					
Endpunkte	**Alter (<65 vs. ≥ 65 Jahre)**	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG Status (0 vs. ≥1)**	**Region (EU vs. Nicht-EU))**	**Raucher (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**
Unerwünschte Ereignisse						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	0,747	0,164	0,596	0,155	0,087	0,736
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,417	0,164	0,169	0,668	0,561	0,303
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,506	**0,021[b]**	0,820	0,884	0,976	**0,007[b]**
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0,239	0,769	0,387	0,955	0,309	0,592

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017(KEYNOTE 021G), 08. November 2017 (KEYNOTE 189), 09. Mai 2016 (KEYNOTE 024) und 26. Februar 2018 (KEYNOTE 042)
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0.05

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITC: Indirekter Vergleich

Tabelle 4-275: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunktkategorie Immunvermittele unerwünschte Ereignisse des indirekten Vergleichs (TPC Survey Population (PD-L1 TPS ≥ 50 %))

Indirekter Vergleich (ITC)[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**					
Endpunkte	**Alter (<65 vs. ≥ 65 Jahre)**	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**ECOG Status (0 vs. ≥1)**	**Region (EU vs. Nicht-EU)**	**Raucher (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	0,433	0,836	0,710	0,665	n.a.	n.a.
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünchte Ereignisse	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.a.	n.a.

a: Datenschnitt: 31. Mai 2017(KEYNOTE 021G), 08. November 2017 (KEYNOTE 189), 09. Mai 2016 (KEYNOTE 024) und 26. Februar 2018 (KEYNOTE 042)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITC: Indirekter Vergleich; n.a.: Nicht anwendbar; n.c.: Nicht berechnet. Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig

4.3.2.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$)

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen des indirekten Vergleichs, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest für die Einzelstudien des indirekten Vergleichs, sind in dem separaten Anhang 4-G abgelegt.

Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen des indirekten Vergleichs (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Gesamtüberleben

Tabelle 4-276 Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Indirekter Vergleich (ITC)		Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I^2)
Untergruppe		N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]			
Geschlecht													
Männlich	Studie: KEYNOTE 021G[f] + KEYNOTE 189[g]	60	16 (26,7)	Nicht erreicht [-;-]				25	12 (48,0)	19,0 [9,0;-]	0,68 [0,30;1,56]	1,16	
	Studie: KEYNOTE 024[h] + KEYNOTE 042[i]				99	43 (43,4)	19,7 [14,7;27,4]	94	52 (55,3)	13,3 [8,9;17,6]	0,58 [0,39;0,88]	[0,46;2,94]	
Weiblich	Studie: KEYNOTE 021G[f] + KEYNOTE 189[g]	35	4 (11,4)	Nicht erreicht [-;-]				25	15 (60,0)	9,1 [5,1;-]	0,12 [0,04;0,37]	0,09	0,001 (90,20)
	Studie: KEYNOTE 024[h] + KEYNOTE 042[i]				66	33 (50,0)	15,4 [10,6;25,1]	66	28 (42,4)	18,3 [13,1;-]	1,27 [0,77;2,11]	[0,03;0,32]	
ECOG-Leistungsstatus													
0	Studie: KEYNOTE 021G[f] + KEYNOTE 189[g]	47	3 (6,4)	Nicht erreicht [-;-]				18	10 (55,6)	14,6 [5,1;-]	0,08 [0,02;0,32]	0,09	
	Studie: KEYNOTE 024[h] + KEYNOTE 042[i]				50	16 (32,0)	22,4 [16,4;-]	53	17 (32,1)	25,1 [15,6;-]	0,95 [0,48;1,89]	[0,02;0,40]	
≥ 1	Studie: KEYNOTE 021G[f] + KEYNOTE 189[g]	48	17 (35,4)	Nicht erreicht [11,9;-]				32	17 (53,1)	19,0 [7,1;-]	0,55 [0,27;1,09]	0,72	0,015 (83,00)
	Studie: KEYNOTE 024[h] + KEYNOTE 042[i]				115	60 (52,2)	15,4 [11,7;21,9]	107	63 (58,9)	11,5 [8,9;16,4]	0,77 [0,54;1,09]	[0,33;1,56]	

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024, sowie Carboplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042

b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189 und Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I^2)
Untergruppe	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]			
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate, stratifiziert nach Studie (KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 189), sowie Behandlung, geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) als Kovariate, stratifiziert nach Studie (KEYNOTE 024 vs. KEYNOTE 042) e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042)) f: Datenschnitt: 31. Mai 2017 g: Datenschnitt: 08. November 2017 h: Datenschnitt: 09. Mai 2016 i: Datenschnitt: 26. Februar 2018 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score											

Bei den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen im indirekten Vergleich (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) für das Gesamtüberleben lässt sich ein signifikantes Ergebnis bei folgendem Subgruppenmerkmal feststellen:

- Geschlecht (Tabelle 4-271 und Tabelle 4-276).

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,001 ergibt sich in der Subgruppe der männlichen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu der Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 1,16; 95 %-KI: [0,46; 2,94]). Wohingegen in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu der Pembrolizumab-Monotherapie vorliegt (HR: 0,09; 95 %-KI: [0,03; 0,32]).

Insgesamt besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Verstopfung durch den Faktor Geschlecht als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation handelt es sich hierbei um einen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab. So zeigte sich in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab.

- ECOG-Leistungsstatus (Tabelle 4-271 und Tabelle 4-276).

Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,015 ergibt sich in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus 0 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 0,09; 95 %-KI: [0,02; 0,40]). Wohingegen in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus ≥1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu der Pembrolizumab-Monotherapie vorliegt (HR: 0,72; 95 %-KI: [0,33; 1,56]).

Es besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Ereigniszahlen in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus 0. Des Weiteren kann im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Gesamtüberleben durch den Faktor ECOG-Leistungsstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen werden.

.

Krankheitssymptomatik

Tabelle 4-277: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Indirekter Vergleich (ITC)		Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I^2)
Untergruppe		N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]			
Geschlecht													
Männlich	Studie: KEYNOTE 021G[f] + KEYNOTE 189[g]	60	24 (40,0)	Nicht erreicht [10,7;-]				25	18 (72,0)	9,0 [4,6;15,1]	0,58 [0,29;1,17]	1,19	
	Studie: KEYNOTE 024[h] + KEYNOTE 042[i]				99	60 (60,6)	12,9 [8,0;14,8]	94	76 (80,9)	6,5 [4,7;7,0]	0,49 [0,35;0,70]	[0,54;2,59]	
Weiblich	Studie: KEYNOTE 021G[f] + KEYNOTE 189[g]	35	17 (48,6)	18,0 [10,2;-]				25	21 (84,0)	6,5 [3,2;7,8]	0,24 [0,12;0,48]	0,23	0,004 (88,01)
	Studie: KEYNOTE 024[h] + KEYNOTE 042[i]				66	45 (68,2)	8,3 [5,6;10,6]	66	45 (68,2)	7,6 [6,3;10,0]	1,06 [0,70;1,61]	[0,10;0,51]	

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024, sowie Carboplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042

b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189 und Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate, stratifiziert nach Studie (KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 189), sowie Behandlung, geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) als Kovariate, stratifiziert nach Studie (KEYNOTE 024 vs. KEYNOTE 042)

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042))

f: Datenschnitt: 31. Mai 2017

g: Datenschnitt: 08. November 2017

h: Datenschnitt: 09. Mai 2016

i: Datenschnitt: 26. Februar 2018

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-278 Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Erschöpfung mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Indirekter Vergleich (ITC)		Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I^2)
Untergruppe		N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]			
ECOG-Leistungsstatus													
0	Studie: KEYNOTE 189[g]	43	35 (81,4)	1,0 [0,7;2,1]				15	11 (73,3)	1,7 [0,9;7,4]	1,51 [0,73;3,10]	2,92 [0,99;8,58]	
	Studie: KEYNOTE 024[h]				24	11 (45,8)	7,9 [1,4;-]	25	16 (64,0)	1,6 [0,8;9,9]	0,52 [0,23;1,15]		
≥ 1	Studie: KEYNOTE 189[g]	39	21 (53,8)	3,0 [1,4;-]				23	13 (56,5)	0,7 [0,7;2,1]	0,40 [0,19;0,85]	0,69 [0,27;1,77]	0,048 (74,36)
	Studie: KEYNOTE 024[h]				49	23 (46,9)	3,6 [1,4;-]	47	29 (61,7)	3,4 [1,4;4,5]	0,58 [0,33;1,02]		

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024

b: Number of patients: Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 189 und Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate, für die Studie KEYNOTE 189, sowie Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) für Studie KEYNOTE 024

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024))

f: Datenschnitt: 08. November 2017

g: Datenschnitt: 09. Mai 2016

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-279 Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Dyspnoe mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Indirekter Vergleich (ITC)		Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I^2)
Untergruppe		N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]			
Region: EU vs. nicht-EU													
EU	Studie: KEYNOTE 189[f]	55	22 (40,0)	11,1 [5,7;-]				24	9 (37,5)	5,1 [2,8;11,6]	0,56 [0,25;1,24]	0,75 [0,24;2,38]	
	Studie: KEYNOTE 024[g]				41	11 (26,8)	Nicht erreicht [9,0;-]	40	12 (30,0)	10,7 [4,6;-]	0,74 [0,32;1,68]		
nicht-EU	Studie: KEYNOTE 189[f]	27	13 (48,1)	7,8 [3,5;-]				14	3 (21,4)	Nicht erreicht [4,9;-]	1,59 [0,43;5,91]	7,04 [1,41;35,05]	0,026 (79,69)
	Studie: KEYNOTE 024[g]				32	6 (18,8)	Nicht erreicht [10,4;-]	32	20 (62,5)	3,9 [1,4;6,4]	0,23 [0,09;0,57]		

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024

b: Number of patients: Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 189 und Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate, für die Studie KEYNOTE 189, sowie Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) für Studie KEYNOTE 024

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024))

f: Datenschnitt: 08. November 2017

g: Datenschnitt: 09. Mai 2016

ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-280 Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Appetitverlust mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Indirekter Vergleich (ITC)		Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I^2)
Untergruppe		N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]			
Alter (Jahre)													
< 65 Jahre	Studie: KEYNOTE 189[f]	33	13 (39,4)	13,9 [5,8;-]				18	8 (44,4)	4,2 [0,7;9,3]	0,37 [0,14;1,01]	0,48 [0,13;1,74]	
	Studie: KEYNOTE 024[g]				39	11 (28,2)	Nicht erreicht [8,4;-]	33	12 (36,4)	10,7 [3,4;-]	0,78 [0,34;1,80]		
≥ 65 Jahre	Studie: KEYNOTE 189[f]	49	29 (59,2)	2,8 [1,6;5,7]				20	9 (45,0)	4,9 [1,4;-]	1,61 [0,72;3,59]	2,74 [0,93;8,09]	0,042 (75,73)
	Studie: KEYNOTE 024[g]				34	13 (38,2)	6,7 [1,7;-]	39	20 (51,3)	4,5 [2,2;9,9]	0,59 [0,28;1,22]		

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024

b: Number of patients: Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 189 und Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate, für die Studie KEYNOTE 189, sowie Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) für Studie KEYNOTE 024

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024))

f: Datenschnitt: 08. November 2017

g: Datenschnitt: 09. Mai 2016

ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-281 Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Indirekter Vergleich (ITC)		Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I^2)
Untergruppe		N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]			
Geschlecht													
Männlich	Studie: KEYNOTE 189[f]	55	32 (58,2)	2,8 [2,0;7,6]				18	8 (44,4)	2,8 [0,7;9,3]	1,17 [0,50;2,73]	3,06 [1,02;9,18]	
	Studie: KEYNOTE 024[g]				41	13 (31,7)	Nicht erreicht [9,7;-]	46	24 (52,2)	3,7 [2,2;5,8]	0,38 [0,19;0,77]		
Weiblich	Studie: KEYNOTE 189[f]	27	15 (55,6)	3,0 [1,6;-]				20	10 (50,0)	4,2 [0,8;-]	0,83 [0,36;1,87]	0,42 [0,13;1,36]	0,016 (82,86)
	Studie: KEYNOTE 024[g]				32	16 (50,0)	3,4 [0,7;-]	26	10 (38,5)	Nicht erreicht [1,4;-]	1,96 [0,85;4,53]		

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024

b: Number of patients: Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 189 und Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate, für die Studie KEYNOTE 189, sowie Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) für Studie KEYNOTE 024

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024))

f: Datenschnitt: 08. November 2017

g: Datenschnitt: 09. Mai 2016

ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-282 Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Arm/Schulter) mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Indirekter Vergleich (ITC)		Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I^2)
Untergruppe		N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]			
Alter (Jahre)													
< 65 Jahre	Studie: KEYNOTE 189[f]	33	11 (33,3)	Nicht erreicht [5,1;-]				18	5 (27,8)	14,8 [1,8;14,8]	0,71 [0,24;2,09]	1,93 [0,48;7,78]	
	Studie: KEYNOTE 024[g]				39	9 (23,1)	Nicht erreicht [11,8;-]	33	14 (42,4)	7,8 [3,7;-]	0,37 [0,15;0,88]		
≥ 65 Jahre	Studie: KEYNOTE 189[f]	49	13 (26,5)	17,3 [10,3;17,3]				20	9 (45,0)	9,0 [0,7;-]	0,37 [0,14;0,94]	0,09 [0,02;0,40]	0,003 (88,55)
	Studie: KEYNOTE 024[g]				34	12 (35,3)	Nicht erreicht [2,4;-]	39	5 (12,8)	Nicht erreicht [7,8;-]	4,09 [1,29;12,97]		

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024

b: Number of patients: Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 189 und Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate, für die Studie KEYNOTE 189, sowie Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) für Studie KEYNOTE 024

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024))

f: Datenschnitt: 08. November 2017

g: Datenschnitt: 09. Mai 2016

ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-283 Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in anderen Körperregionen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Indirekter Vergleich (ITC)		Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I^2)
Untergruppe		N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]			
Region: EU vs. nicht-EU													
EU	Studie: KEYNOTE 189[f]	55	22 (40,0)	9,2 [2,9;-]				24	10 (41,7)	5,1 [1,7;-]	0,60 [0,28;1,31]	0,50 [0,17;1,41]	
	Studie: KEYNOTE 024[g]				41	20 (48,8)	5,6 [1,4;10,6]	40	13 (32,5)	9,9 [2,4;11,3]	1,22 [0,60;2,46]		
nicht-EU	Studie: KEYNOTE 189[f]	27	20 (74,1)	2,5 [1,4;5,3]				14	8 (57,1)	2,8 [0,7;-]	1,36 [0,59;3,15]	2,83 [0,93;8,60]	0,025 (79,98)
	Studie: KEYNOTE 024[g]				32	13 (40,6)	9,9 [1,5;-]	32	20 (62,5)	3,5 [1,4;9,0]	0,48 [0,23;1,00]		

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024

b: Number of patients: Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 189 und Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate, für die Studie KEYNOTE 189, sowie Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) für Studie KEYNOTE 024

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024))

f: Datenschnitt: 08. November 2017

g: Datenschnitt: 09. Mai 2016

ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-284: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EQ-5D VAS 10 Punkte mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Indirekter Vergleich (ITC)		Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I^2)
Untergruppe		N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]			
Geschlecht													
Männlich	Studie: KEYNOTE 189[f]	55	26 (47,3)	5,3 [2,1;-]				18	5 (27,8)	Nicht erreicht [0,9;-]	1,44 [0,54;3,81]	3,24	
	Studie: KEYNOTE 024[g]				41	15 (36,6)	Nicht erreicht [1,4;-]	46	27 (58,7)	3,5 [1,3;5,1]	0,44 [0,23;0,85]	[1,00;10,47]	
Weiblich	Studie: KEYNOTE 189[f]	27	15 (55,6)	5,8 [2,5;-]				20	11 (55,0)	2,1 [0,8;-]	0,50 [0,22;1,15]	0,61	0,045 (75,03)
	Studie: KEYNOTE 024[g]				32	13 (40,6)	9,7 [1,4;-]	26	16 (61,5)	3,0 [0,8;12,2]	0,82 [0,37;1,80]	[0,19;1,91]	
ECOG-Leistungsstatus													
0	Studie: KEYNOTE 189[f]	43	22 (51,2)	9,0 [2,6;-]				15	8 (53,3)	2,1 [0,8;-]	0,43 [0,18;1,04]	0,58	
	Studie: KEYNOTE 024[g]				24	12 (50,0)	1,4 [0,7;-]	25	17 (68,0)	1,4 [0,7;6,2]	0,74 [0,34;1,62]	[0,18;1,88]	
≥ 1	Studie: KEYNOTE 189[f]	39	19 (48,7)	4,0 [1,5;-]				23	8 (34,8)	6,6 [0,9;-]	1,26 [0,54;2,91]	2,86	0,048 (74,47)
	Studie: KEYNOTE 024[g]				49	16 (32,7)	Nicht erreicht [3,5;-]	47	26 (55,3)	4,0 [1,4;5,7]	0,44 [0,23;0,84]	[0,99;8,22]	
Raucher													
Nie	Studie: KEYNOTE 189[f]	12	4 (33,3)	Nicht erreicht [2,6;-]				5	2 (40,0)	2,1 [2,1;-]	0,12 [0,01;1,40]	0,02	
	Studie: KEYNOTE 024[g]				3	2 (66,7)	0,7 [0,7;-]	11	6 (54,5)	3,0 [0,7;-]	6,72 [0,88;51,27]	[0,00;0,44]	
Ehemals / Aktiv	Studie: KEYNOTE 189[f]	70	37 (52,9)	4,9 [2,3;11,8]				33	14 (42,4)	6,6 [1,4;-]	0,95 [0,51;1,78]	1,87	0,006 (86,98)

Indirekter Vergleich (ITC)		Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I^2)
Untergruppe		N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]			
	Studie: KEYNOTE 024[g]				70	26 (37,1)	Nicht erreicht [2,1;-]	61	37 (60,7)	3,5 [1,4;4,8]	0,51 [0,30;0,85]	[0,83;4,20]	

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024
b: Number of patients: Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 189 und Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate, für die Studie KEYNOTE 189, sowie Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) für Studie KEYNOTE 024
e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024))
f: Datenschnitt: 08. November 2017
g: Datenschnitt: 09. Mai 2016

ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-285: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EQ-5D VAS 7 Punkte mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Indirekter Vergleich (ITC)		Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I^2)
Untergruppe		N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]			
Raucher													
Nie	Studie: KEYNOTE 189[f]	12	4 (33,3)	Nicht erreicht [2,1;-]				5	2 (40,0)	2,1 [1,4;-]	0,25 [0,03;1,82]	0,04	
	Studie: KEYNOTE 024[g]				3	2 (66,7)	0,7 [0,7;-]	11	6 (54,5)	3,0 [0,7;-]	6,72 [0,88;51,27]	[0,00;0,64]	

Indirekter Vergleich (ITC)		Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I^2)
Untergruppe		N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]			
Ehemals / Aktiv	Studie: KEYNOTE 189[f]	70	40 (57,1)	2,3 [1,4;9,0]				33	16 (48,5)	1,8 [0,9;-]	0,98 [0,54;1,76]	1,94 [0,90;4,17]	0,008 (85,57)
	Studie: KEYNOTE 024[g]				70	30 (42,9)	6,7 [1,4;-]	61	39 (63,9)	1,4 [0,8;4,0]	0,50 [0,31;0,83]		

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024

b: Number of patients: Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 189 und Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate, für die Studie KEYNOTE 189, sowie Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) für Studie KEYNOTE 024

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024))

f: Datenschnitt: 08. November 2017

g: Datenschnitt: 09. Mai 2016

ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Bei den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen im indirekten Vergleich (KEYNOTE 189 + KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042) für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik lässt sich für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod sein signifikantes Ergebnis in folgendem Subgruppenmerkmal feststellen:

- Geschlecht (Tabelle 4-277).

Für die Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,004 in der Subgruppe der männlichen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu der Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 1,19; 95 %-KI: [0,54; 2,59]). Hingegen zeigt sich in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 0,23; 95 %-KI: [0,10; 0,51]).

Insgesamt besteht keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Ereigniszahlen in der Subgruppe der weiblichen Patienten. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Verstopfung durch den Faktor Geschlecht als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation handelt es sich hierbei um einen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie. So zeigte sich in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie.

Bei den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen im indirekten Vergleich (KEYNOTE 189 vs. KEYNOTE 024) für die Verschlechterung der Krankheitssymptomatik lassen sich bei den Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS signifikante Ergebnisse bei folgenden Subgruppenmerkmalen feststellen:

- ECOG-Leistungsstatus in der Symptomsubskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (Tabelle 4-278) und in der EQ-5D-VAS 10 Punkte (Tabelle 4-284).

In der Symptomsubskala Erschöpfung ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,048 in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus 0 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu der Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 2,92; 95 %-KI: [0,99; 8,58]). Ebenfalls lässt sich in der Subgruppe der mit einem ECOG-Leistungsstatus ≥1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen feststellen (HR: 0,69; 95 %-KI: [0,27; 1,77]). Ähnlich verhält es sich bei der EQ-5D-VAS 10 Punkte.

Allerdings zeigen die Effektschätzer hier in die jeweils andere Richtung. Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,048 zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus 0 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu der Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 0,58; 95 %-KI: [0,18; 1,88]). Ebenfalls lässt sich in der Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus ≥1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen feststellen (HR: 2,86; 95 %-KI: [0,99; 8,22]).

Insgesamt ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, erkennbar. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Ereigniszahlen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Verschlechterung der Krankheitssymptomatik in der Symptomsubskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 und in der EQ-5D-VAS durch den Faktor ECOG-Leistungsstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen. So zeigte sich in keiner der Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied.

- Region in der Symptomsubskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (Tabelle 4-279) und Schmerzen in anderen Körperregionen des EORTC QLQ-LC13 (Tabelle 4-283).

In der Symptomsubskala Dyspnoe ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,026 in der Subgruppe der EU-Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 0,75; 95 %-KI: [0,24; 2,38]). Wohingegen in der Subgruppe der Nicht-EU-Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu der Pembrolizumab-Monotherapie vorliegt (HR: 7,04; 95 %-KI: [1,41; 35,05]). In der Symptomsubskala Schmerzen in anderen Körperregionen sind die Effektschätzer ähnlich gerichtet und es zeigt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,025 in der Subgruppe der EU-Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 0,50; 95 %-KI: [0,17; 1,41]). Ebenfalls lässt sich in der Subgruppe der Nicht-EU-Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen feststellen (HR: 2,83; 95 %-KI: [0,93; 8,60]).

Insgesamt ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, erkennbar. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Ereigniszahlen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Verschlechterung der Krankheitssymptomatik in der Symptomsubskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 und Schmerzen in anderen Körperregionen des EORTC QLQ-LC13 durch den Faktor Region (nicht-EU) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

- Alter in der Symptomsubskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (Tabelle 4-280) und Schmerzen (Schulter/Arm) des EORTC QLQ-LC13 (Tabelle 4-282).

In der Symptomsubskala Appetitverlust ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,042 in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 0,48; 95 %-KI: [0,13; 1,74]). Ebenfalls lässt sich in der Subgruppe der älteren Patienten (≥ 65 Jahre) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen feststellen (HR: 2,74; 95 %-KI: [0,93; 8,09]). In der Symptomsubskala Schmerzen (Arm/Schulter) sind die Effektschätzer andersherum gerichtet. Es zeigt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,003 in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 1,93; 95 %-KI: [0,48; 7,78]). Wohingegen in der Subgruppe der älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu der Pembrolizumab-Monotherapie vorliegt (HR: 0,09; 95 %-KI: [0,02; 0,40]).

Insgesamt ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, erkennbar. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Ereigniszahlen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Verschlechterung der Krankheitssymptomatik in der Symptomsubskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 und Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13 durch den Faktor Alter als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation handelt es sich hierbei um einen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie. So zeigte sich in der Subgruppe der älteren Patienten (≥ 65 Jahre) in der Symptomsubskala Schmerzen (Arm/Schulter) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie.

- Geschlecht in der Symptomsubskala Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 (Tabelle 4-281) und in der EQ-5D-VAS 10 Punkte (Tabelle 4-284).

In der Symptomsubskala Dyspnoe ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,016 in der Subgruppe der männlichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 3,06; 95 %-KI: [1,02; 9,18]). Wohingegen in der Subgruppe der weiblichen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vorliegt (HR: 0,42; 95 %-KI: [0,13; 1,36]). Ein ähnliches Bild zeichnet sich bei der EQ-5D-VAS ab. Bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,045 zeigt sich in der Subgruppe der männlichen Patienten ein

statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 3,24; 95 %-KI: [1,00; 10,47]). Wohingegen in der Subgruppe der weiblichen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vorliegt (HR: 0,61; 95 %-KI: [0,19; 1,91]).

Insgesamt ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, erkennbar. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Ereigniszahlen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Verschlechterung der Krankheitssymptomatik in der Symptomsubskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 und in der EQ-5D-VAS 10 Punkte durch den Faktor Geschlecht (männlich) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

- Raucherstatus in der EQ-5D-VAS 10 Punkte und 7 Punkte (Tabelle 4-284 und Tabelle 4-285).

In der EQ-5D-VAS mit 10 Punkten ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,006 in der Subgruppe der Nie-Raucher ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 0,02; 95 %-KI: [0,00; 0,44]). Wohingegen in der Subgruppe der ehemaligen/aktiven Raucher kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vorliegt (HR: 1,87; 95 %-KI: [0,83; 4,20]). Das gleiche Bild zeichnet sich auch in der EQ-5D-VAS mit 7 Punkten ab. Hier ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,008 in der Subgruppe der Nie-Raucher ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 0,04; 95 %-KI: [0,00; 0,64]). Wohingegen in der Subgruppe der ehemaligen/aktiven Raucher kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vorliegt (HR: 1,94; 95 %-KI: [0,90; 4,17]).

Insgesamt ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, erkennbar. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Ereigniszahlen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Verschlechterung der Krankheitssymptomatik in der EQ-5D-VAS 10 Punkte und 7 Punkte durch den Faktor Raucherstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation handelt es sich hierbei um einen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie. So zeigten sich in der Subgruppe der Nie-Raucher in der EQ-5D-VAS 10 Punkte und 7 Punkte statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-286 Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Indirekter Vergleich (ITC)		Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I^2)
Untergruppe		N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]			
Alter (Jahre)													
< 65 Jahre	Studie: KEYNOTE 189[g]	33	14 (42,4)	12,2 [4,9;-]				18	10 (55,6)	1,8 [0,7;7,4]	0,22 [0,08;0,57]	0,29 [0,08;0,97]	
	Studie: KEYNOTE 024[h]				39	14 (35,9)	Nicht erreicht [1,4;-]	33	14 (42,4)	4,0 [1,9;-]	0,77 [0,36;1,62]		
≥ 65 Jahre	Studie: KEYNOTE 189[g]	49	30 (61,2)	2,3 [1,5;3,5]				20	10 (50,0)	3,2 [0,9;-]	1,67 [0,78;3,55]	2,20 [0,81;5,98]	0,011 (84,38)
	Studie: KEYNOTE 024[h]				34	15 (44,1)	3,5 [1,0;-]	39	24 (61,5)	2,0 [1,4;6,4]	0,76 [0,39;1,46]		

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024

b: Number of patients: Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 189 und Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate, für die Studie KEYNOTE 189, sowie Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) für Studie KEYNOTE 024

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024))

f: Datenschnitt: 08. November 2017

g: Datenschnitt: 09. Mai 2016

ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-287: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Indirekter Vergleich (ITC)		Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I^2)
Untergruppe		N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]			
Region: EU vs. Nicht-EU													
EU	Studie: KEYNOTE 189[f]	55	15 (27,3)	Nicht erreicht [9,5;-]				24	8 (33,3)	4,8 [2,2;-]	0,36 [0,14;0,95]	0,35	
	Studie: KEYNOTE 024[g]				41	14 (34,1)	11,8 [3,6;-]	40	10 (25,0)	10,7 [4,6;-]	1,03 [0,45;2,34]	[0,10;1,25]	
nicht-EU	Studie: KEYNOTE 189[f]	27	12 (44,4)	Nicht erreicht [2,8;-]				14	4 (28,6)	Nicht erreicht [2,8;-]	2,04 [0,56;7,42]	7,13	0,005 (87,52)
	Studie: KEYNOTE 024[g]				32	5 (15,6)	Nicht erreicht [-;-]	32	15 (46,9)	6,2 [3,2;-]	0,29 [0,10;0,81]	[1,36;37,22]	
Raucher													
Nie	Studie: KEYNOTE 189[f]	12	3 (25,0)	Nicht erreicht [2,5;-]				5	4 (80,0)	3,8 [0,9;6,9]	0,09 [0,01;0,84]	0,04	
	Studie: KEYNOTE 024[g]				3	1 (33,3)	Nicht erreicht [0,7;-]	11	3 (27,3)	Nicht erreicht [0,7;-]	2,21 [0,20;24,97]	[0,00;1,10]	
Ehemals / Aktiv	Studie: KEYNOTE 189[f]	70	24 (34,3)	Nicht erreicht [7,9;-]				33	8 (24,2)	Nicht erreicht [3,3;-]	0,95 [0,42;2,14]	1,84	0,031 (78,53)
	Studie: KEYNOTE 024[g]				70	18 (25,7)	Nicht erreicht [11,8;-]	61	22 (36,1)	10,7 [3,7;10,7]	0,52 [0,27;0,98]	[0,65;5,20]	

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024

b: Number of patients: Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 189 und Full Analysis Set Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariate, für die Studie KEYNOTE 189, sowie Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) für Studie KEYNOTE 024

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I^2)
Untergruppe	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]			
e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024))												
f: Datenschnitt: 08. November 2017												
g: Datenschnitt: 09. Mai 2016												
ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score												

Bei den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen im indirekten Vergleich (KEYNOTE 189 vs. KEYNOTE 024) für die Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität lassen sich bei den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 signifikante Ergebnisse bei folgenden Subgruppenmerkmalen feststellen:

- Alter in dem globalen Gesundheitsstatus (Tabelle 4-286).

In dem globalen Gesundheitsstatus ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,011 in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu der Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 0,29; 95 %KI: [0,08; 0,97]). Wohingegen in der Subgruppe der älteren Patienten (≥ 65 Jahre) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festzustellen ist (HR: 2,20; 95 %-KI: [0,81; 5,98]).

Insgesamt ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, erkennbar. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Ereigniszahlen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Funktionsskala des Fragebogens EORTC QLQ-C30 durch den Faktor Alter als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Selbst bei Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation handelt es sich hierbei um einen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie. So zeigte sich Subgruppe der Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie.

- Region in der Funktionsskala Emotionale Funktion (Tabelle 4-287).

In der Funktionsskala Emotionale Funktion ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,005 in der Subgruppe der EU-Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu der Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 0,35; 95 %-KI: [0,10; 1,25]). Wohingegen in der Subgruppe der nicht-EU-Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie festzustellen ist (HR: 7,13; 95 %-KI: [1,36; 37,22]).

Insgesamt ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, erkennbar. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Ereigniszahlen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren

Effektmodifikation des Endpunkts Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Funktionsskala Emotionale Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30 durch den Faktor Region (nicht-EU) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

- Raucherstatus in der Funktionsskala Emotionale Funktion (Tabelle 4-287).

In der Funktionsskala Emotionale Funktion ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,031 in der Subgruppe der nicht-Raucher kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu der Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 0,04; 95 %-KI: [0,00; 1,10]). Ebenfalls ist in der Subgruppe der ehemaligen/aktiven Raucher kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festzustellen (HR: 1,84; 95 %-KI: [0,65; 5,20]).

Insgesamt ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, erkennbar. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Ereigniszahlen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Funktionsskala Emotionale Funktion des Fragebogens EORTC QLQ-C30 durch den Faktor Raucherstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-288: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Indirekter Vergleich (ITC)		Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I^2)
Untergruppe		N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Wochen [95 %-KI]			
Geschlecht													
Männlich	Studie: KEYNOTE 021G[f] + KEYNOTE 189[g]	59	45 (76,3)	13,1 [8,0;19,3]				25	14 (56,0)	16,9 [5,7;72,1]	1,55 [0,83;2,90]	2,53 [1,22;5,23]	
	Studie: KEYNOTE 024[h] + KEYNOTE 042[i]				99	54 (54,5)	44,4 [15,7;59,9]	90	60 (66,7)	8,7 [6,0;15,6]	0,61 [0,42;0,89]		
Weiblich	Studie: KEYNOTE 021G[f] + KEYNOTE 189[g]	35	25 (71,4)	25,6 [12,0;38,6]				23	14 (60,9)	17,6 [4,7;31,4]	0,75 [0,37;1,50]	0,68 [0,29;1,58]	0,021 (81,24)
	Studie: KEYNOTE 024[h] + KEYNOTE 042[i]				66	34 (51,5)	31,6 [17,0;90,1]	62	32 (51,6)	29,1 [12,4;-]	1,10 [0,68;1,79]		
Hirnmetastasen bei Studienbeginn													
Ja	Studie: KEYNOTE 021G[f] + KEYNOTE 189[g]	15	12 (80,0)	11,9 [0,6;19,3]				8	3 (37,5)	Nicht erreicht [2,7;-]	2,90 [0,79;10,59]	14,73 [2,46;88,03]	
	Studie: KEYNOTE 024[h] + KEYNOTE 042[i]				15	5 (33,3)	71,7 [6,3;-]	11	8 (72,7)	6,0 [0,7;20,1]	0,20 [0,06;0,68]		
Nein	Studie: KEYNOTE 021G[f] + KEYNOTE 189[g]	79	58 (73,4)	20,7 [11,6;30,1]				40	25 (62,5)	16,9 [5,9;31,4]	0,92 [0,57;1,49]	1,12 [0,63;1,98]	0,007 (86,19)
	Studie: KEYNOTE 024[h] + KEYNOTE 042[i]				150	83 (55,3)	31,6 [18,0;49,4]	141	84 (59,6)	15,0 [9,0;27,0]	0,82 [0,61;1,12]		

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024, sowie Carboplatin und Pemetrexed für KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189 und All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Pemetrexed für KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie (KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 189 bzw. KEYNOTE 024 vs. KEYNOTE 042)

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 021G + KEYNOTE 189) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042))

f: Datenschnitt: 31. Mai 2017

g: Datenschnitt: 08. November 2017

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test (I^2)
Untergruppe	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Wochen [95 %-KI]	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Wochen [95 %-KI]			
h: Datenschnitt: 09. Mai 2016 j: Datenschnitt: 26. Februar 2018 ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score												

Bei den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen im indirekten Vergleich (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G vs. KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) für die Unerwünschten Ereignisse lassen sich signifikante Ergebnisse bei den folgenden Subgruppenmerkmalen feststellen:

- Geschlecht bei dem Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (Tabelle 4-288).

In dem Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,021 in der Subgruppe der männlichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu der Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 2,53; 95 %-KI: [1,22; 5,23]). Wohingegen in der Subgruppe der weiblichen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festzustellen ist (HR: 0,68; 95 %-KI: [0,29; 1,58]).

Insgesamt ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, erkennbar. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Ereigniszahlen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) durch den Faktor Geschlecht (männlich) als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

- Hirnmetastasen bei Studienbeginn bei dem Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (Tabelle 4-288).

In dem Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,007 in der Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen bei Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu der Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 14,73; 95 %-KI: [2,46; 88,03]). Wohingegen in der Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen bei Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festzustellen ist (HR: 1,12; 95 %-KI: [0,63; 1,98]).

Insgesamt ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, erkennbar. Zudem besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund der nur geringen Ereigniszahlen. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) durch den Faktor Hirnmetastasen (ja) bei Studienbeginn als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

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 4-289: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-290: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-291: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-292: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Um die Versorgungssituation in Deutschland gemäß Zulassungsstatus und Arzneimittelrichtlinie abzubilden, wurde die Rationale für die Behandlung mit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum im Rahmen einer Prüfarztbefragung (TPC Survey) vor Randomisierung erhoben. Die Ergebnisse basieren auf der TPC Survey Population, welche sowohl alle Patienten umfasst, die vor Randomisierung seitens der Prüfärzte für eine Therapie mit Cisplatin und Pemetrexed ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Arzneimittelrichtlinie des G-BA patientenindividuell Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed „off-label“ eingesetzt hat.

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % liegt eine direkt vergleichende Studie von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der vom G-BA benannten zVT Pembrolizumab-Monotherapie vor. Dafür liegt hochwertige Evidenz in Form der beiden Phase III RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G vor. Daher ist die Basis der vorliegenden Nutzenbewertung für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher gegenüber der zVT über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed und entweder Cisplatin oder Carboplatin nach Off-Label Verordnung). Für diesen indirekten Vergleich konnten für die zVT die beiden RCT KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 identifiziert werden. Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Unerwünschte Ereignisse werden die Daten der RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G als Meta-Analyse zusammengefasst und gegenüber der Meta-Analyse aus den beiden RCT KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 im indirekten Vergleich dargestellt. Für patientenberichtete Endpunkte in den Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird, bedingt durch Abweichungen der in den Studien erhobenen Endpunkte, ein indirekter Vergleich auf Basis der RCT KEYNOTE 189 vs. KEYNOTE 024 dargestellt.

Tabelle 4-293: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (aus indirekten Vergleichen)

	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a]			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a] vs. Pembrolizumab-Monotherapie**	
Studien: KEYNOTE 189[b] + KEYNOTE 021G[b] Vs. KEYNOTE 024[b]+ KEYNOTE 042[b]	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d,e]**
Mortalität								
Gesamtüberleben[f]	95	20 (21,1)	Nicht erreicht [-;-]	165	76 (46.1)	18,0 [14,8;24,9]	0,40 [0,20;0,79]	0,008
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	95	45 (47,4)	11,1 [9,2;-]	165	105 (63,6)	8,1 [5,4;12,9]	0,42 [0,25;0,71]	0,001
Morbidität[g]								
Krankheitssymptomatik Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen								
Erschöpfung	82	56 (68,3)	1,6 [0,9;2,3]	73	34 (46,6)	6,7 [1,4;-]	1,26 [0,64;2,46]	0,500
Übelkeit und Erbrechen	82	50 (61,0)	2,1 [1,5;3,3]	73	20 (27,4)	15,9 [15,9;-]	2,05 [0,94;4,46]	0,070
Schmerzen	82	46 (56,1)	4,8 [2,2;7,9]	73	34 (46,6)	7,6 [2,1;11,8]	1,47 [0,70;3,07]	0,305
Dyspnoe	82	35 (42,7)	9,3 [5,7;-]	73	17 (23,3)	Nicht erreicht [9,9;-]	2,29 [0,94;5,58]	0,068
Schlaflosigkeit	82	35 (42,7)	11,1 [3,5;-]	73	15 (20,5)	Nicht erreicht [-;-]	1,29 [0,55;3,03]	0,553
Appetitverlust	82	42 (51,2)	5,7 [2,6;13,9]	73	24 (32,9)	Nicht erreicht [6,7;-]	1,41 [0,64;3,11]	0,396
Verstopfung	82	43 (52,4)	3,5 [2,1;9,3]	73	20 (27,4)	Nicht erreicht [11,8;-]	2,20 [0,98;4,96]	0,056
Diarrhö	82	22 (26,8)	Nicht erreicht [9,9;-]	73	15 (20,5)	Nicht erreicht [12,5;-]	1,78 [0,59;5,37]	0,309
Krankheitssymptomatik Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen								
Dyspnoe	82	47 (57,3)	3,0 [2,1;5,7]	73	29 (39,7)	9,7 [3,5;-]	1,25 [0,59;2,65]	0,558
Husten	82	26 (31,7)	Nicht erreicht [9,3;-]	73	21 (28.8)	Nicht erreicht [8.5;-]	1,14 [0.46;2,82]	0,774
Hämoptoe	82	4 (4,9)	Nicht erreicht [-;-]	73	5 (6,8)	Nicht erreicht [-;-]	2,26 [0,30;16,81]	0,428
Mundschmerzen	82	33 (40,2)	Nicht erreicht [3,3;-]	73	14 (19,2)	Nicht erreicht [-;-]	2,60 [1,04;6,50]	0,041
Dysphagie	82	25 (30,5)	Nicht erreicht [9,5;-]	73	11 (15,1)	Nicht erreicht [-;-]	2,97 [0,96;9,14]	0,058
Periphere Neuropathie	82	37 (45,1)	8,4 [2,8;-]	73	21 (28,8)	Nicht erreicht [7,6;-]	2,11 [0,87;5,15]	0,099
Alopezie	82	36 (43,9)	7,0 [3,3;-]	73	7 (9,6)	Nicht erreicht [-;-]	5,59 [2,00;15,63]	0,001
Schmerzen (Brust)	82	18 (22,0)	Nicht erreicht [14,9;-]	73	14 (19,2)	Nicht erreicht [11,7;-]	0,86 [0,30;2,50]	0,786
Schmerzen (Arm/Schulter)	82	24 (29,3)	17,3 [12,2;17,3]	73	21 (28,8)	Nicht erreicht [5,8;-]	0,49 [0,19;1,25]	0,136

Studien: KEYNOTE 189[b] + KEYNOTE 021G[b] Vs. KEYNOTE 024[b]+ KEYNOTE 042[b]	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a] vs. Pembrolizumab-Monotherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Schmerzen (andere)	82	42 (51,2)	7,4 [2,5;9,2]	73	33 (45,2)	7,6 [3,5;10,7]	1,08 [0,51;2,26]	0,846
Krankheitssymptomatik Zeit bis zur Verschlechterung um mind, 10 Punkte (bzw. 7 Punkte) der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (10 Punkte)	82	41 (50,0)	5,8 [2,6;-]	73	28 (38,4)	Nicht erreicht [2,1;-]	1,40 [0,65;3,02]	0,394
EQ-5D VAS (7 Punkte)	82	44 (53,7)	2,8 [1,7;9,7]	73	32 (43,8)	3,6 [1,4;-]	1,43 [0,69;2,97]	0,337
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	95	41 (43,2)	18,0 [11,3;-]	165	105 (63,6)	10,3 [8,0;13,1]	0,52 [0,31;0,88]	0,015
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[g]								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	82	44 (53,7)	4,9 [2,2;12,2]	73	29 (39,7)	Nicht erreicht [1,4;-]	1,06 [0,51;2,18]	0,881
Körperliche Funktion	82	42 (51,2)	5,8 [2,6;11,6]	73	36 (49,3)	7,6 [1,5;11,0]	1,15 [0,57;2,33]	0,701
Rollenfunktion	82	45 (54,9)	4,8 [1,6;8,1]	73	27 (37,0)	Nicht erreicht [3,5;-]	1,51 [0,71;3,19]	0,285
Emotionale Funktion	82	27 (32,9)	Nicht erreicht [7,9;-]	73	19 (26,0)	Nicht erreicht [11,8;-]	1,16 [0,46;2,93]	0,754
Kognitive Funktion	82	39 (47,6)	9,5 [3,0;13,8]	73	29 (39,7)	Nicht erreicht [3,5;-]	0,49 [0,23;1,04]	0,063
Soziale Funktion	82	48 (58,5)	2,3 [1,4;6,9]	73	22 (30,1)	Nicht erreicht [9,2;-]	2,41 [1,13;5,16]	0,023
Unerwünschte Ereignisse[h]								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	94	94 (100,0)	0,6 [0,4;0,9]	165	160 (97,0)	1,3 [1,0;2,1]	1,29 [0,84; 1,98]	0,240
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[i]	94	49 (52,1)	42,0 [21,4;-]	165	80 (48,5)	43,3 [31,6;90,1]	0,59 [0,32; 1,09]	0,094
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	94	70 (74,5)	16,0 [11,3;25,3]	165	88 (53,3)	37,6 [18,1;54,1]	1,52 [0,89; 2,58]	0,124
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	94	32 (34,0)	79,7 [59,3;-]	165	27 (16,4)	Nicht erreicht [-;-]	2,45 [0,82; 7,31]	0,108
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	94	29 (30,9)	Nicht erreicht [63,3;-]	165	51 (30,9)	105,1 [51,1;-]	0,59 [0,17; 2,06]	0,409
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	94	6 (6,4)	Nicht erreicht [-;-]	165	17 (10,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,17 [0,02; 1,48]	0,108
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	94	11 (11,7)	Nicht erreicht [-;-]	165	17 (10,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,41 [0,06; 2,86]	0,367

	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a]			Pembrolizumab-Monotherapie			Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie[a] vs. Pembrolizumab-Monotherapie	
Studien: KEYNOTE 189[b] + KEYNOTE 021G[b] Vs. KEYNOTE 024[b]+ KEYNOTE 042[b]	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d,e]**
a: Als Chemotherapie wurde im Rahmen der Studien die Kombination aus Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin untersucht.								
b: Datenschnitt KEYNOTE 189: 08. November 2017; Datenschnitt KEYNOTE 021G: 31. Mai 2017; Datenschnitt KEYNOTE 024: 09. Mai 2016; Datenschnitt KEYNOTE 042: 26. Februar 2018								
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode								
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Studie								
e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)								
f: Anzahl der Patienten: Intention to Treat (ITT); Ergebnisse basieren auf den Ergebnissen der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 + KEYNOTE 021G								
g: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS); Ergebnisse basieren auf dem indirekten Vergleich der Studie KEYNOTE 189 gegenüber der Studie KEYNOTE 024								
h: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated (ASaT); Ergebnisse basieren auf dem indirekten Vergleich basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 + KEYNOTE 021G gegenüber den Studien KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042								
i: Ergebnisse basieren auf KEYNOTE 189 + KEYNOTE 21G								
AEOSI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; VAS: Visuelle Analogskala								

Der vorliegende Abschnitt umfasst ergänzend zu den Ergebnissen des indirekten Vergleichs vs. der zVT einen Überblick über die Ergebnisse der zugrunde liegenden Zulassungsstudien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G.

Mortalität

Im indirekten Vergleich zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis des indirekten Vergleichs zwischen der Meta-Analyse der beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G und der Meta-Analyse der beiden RCT KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 0,40; 95 %-KI: [0,20; 0,79]; p = 0,008). Das Ergebnis entspricht einer Verringerung des relativen Sterberisikos für die Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie um 60 %.

Morbidität

Im indirekten Vergleich der Meta-Analysen gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie zeigt sich in der Endpunktkategorie Morbidität für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (HR: 0,52; 95 %-KI: [0,31; 0,88]; p = 0,015). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie

oder Tod lag bei Patienten im Pembrolizumab Kombinations-Arm bei 18,0 Monaten (95 %-KI: [11,3; Nicht erreicht]) und bei Patienten im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm bei 10,3 Monaten (95 %-KI: [8,0; 13,1]).

Auf Basis des indirekten Vergleichs der Einzelstudien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G zeigt sich in den folgenden Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab-Monotherapie:

- Mundschmerzen: (HR: 2,60; 95 %-KI: [1,04; 6,50]; p = 0,041)
- Alopezie: (HR: 5,59; 95 %-KI: [2,00; 15,63]; p = 0,001)

In allen weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS zeigen die Ergebnisse jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im indirekten Vergleich zeigt sich für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % in der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Effekt (HR: 2,41; 95 %-KI: [1,13; 5,16]; p = 0,023) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab-Monotherapie hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte. Für kognitive Funktion zeigt sich ein numerischer Vorteil für Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie behandelt worden sind.

Unerwünschte Ereignisse

Im indirekten Vergleich zeigt sich ebenfalls für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) weder für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5), Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignisse, noch für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Interaktionstests zeigen über alle untersuchten Endpunkte hinweg keinen Hinweis auf systematische Effektmodifikationen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens des zbAM Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie wird analog zur Benennung der zVT durch den G-BA für zwei Teilpopulationen getrennt vorgenommen. In der Teilpopulation mit PD-L1-TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ist die zVT eine platinbasierte Chemotherapie, die auch den aktuellen Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt. In der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ist die zVT Pembrolizumab-Monotherapie, die nach entsprechender Biomarker-Testung seit wenigen Jahren den neuen Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet.

TPC Survey Population mit PD-L1-TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie stehen in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G zur Verfügung. Für die patientenrelevanten Endpunktkategorien Gesamtüberleben und Unerwünschte Ereignisse fließen in die Ergebnisdarstellung die individuellen Patientendaten aus der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten, verblindeten Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 189 sowie aus der offenen, multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-II–Studie KEYNOTE 021G als Meta-Analyse ein. Für patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität erfolgt die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens nur auf Basis der Studie KEYNOTE 189, da keine Endpunkte aus diesen Kategorien in der Studie KEYNOTE 021G erhoben wurden.

Gemäß der VerfO des G-BA entsprechen beide Studien der Evidenzstufe Ib (127). Die Studienqualität wird als hoch eingeschätzt, sodass von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden kann. Die herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Für alle verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte kann von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Insgesamt erlauben die Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Da für die Darstellung der Ergebnisse zwei randomisierte, kontrollierte Studien gegen die vom G-BA benannte zVT vorgelegt wurden und deren patientenindividuelle Daten für eine Meta-Analyse zur Verfügung standen, lässt sich auf deren Basis in der Teilpopulation mit PD-

L1-TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein **Beleg für den Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie ableiten.

TPC Survey Population mit PD-L1-TPS ≥ 50 %

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie basieren in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % auf einem indirekten Vergleich, für welchen neben den beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G die zwei weiteren RCT KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 im Anwendungsgebiet in der Literaturrecherche identifiziert wurden. Für die patientenrelevanten Endpunktkategorien Gesamtüberleben und Unerwünschte Ereignisse fließen somit in die Ergebnisdarstellung die individuellen Patientendaten aus der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten, verblindeten Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 189 und aus der offenen, multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-II–Studie KEYNOTE 021G als Meta-Analyse sowie die patientenindividuellen Daten der offenen, multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-III Zulassungsstudie KEYNOTE 024 und der offenen, multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-III Studie KEYNOTE 042 ebenfalls als Meta-Analyse ein. Für die patientenrelevanten Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität erfolgt die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens auf Basis des indirekten Vergleichs der Studie KEYNOTE 189 mit der Studie KEYNOTE 024.

Das Ziel der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G war es, das Gesamtüberleben, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und die Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Platin-Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen zu untersuchen. Das Ziel der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 war es, das Gesamtüberleben, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und die Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 % bzw. ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen zu untersuchen. Die herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.2.5.2)

Gemäß der VerfO des G-BA entsprechen alle vier in diesem Anwendungsgebiet relevanten Studien (KEYNOTE 189, KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) der Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotenzial der vier Studien wurde als niedrig eingeschätzt, so dass insgesamt von einer sehr hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Ebene der Endpunkte kann beim Gesamtüberleben, der Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod und den Unerwünschten Ereignissen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte ist, bedingt durch das nicht verblindete Studiendesign der Studie KEYNOTE 024, die potentiell informative Zensierung und/oder das Fehlen von Werten, eine geringere Ergebnissicherheit anzunehmen.

Der indirekte Vergleich in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % basiert ebenfalls auf den patientenindividuellen Daten der RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G gegenüber den patientenindividuellen Daten der RCT KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042. Für die Auswertung der Endpunktkategorien Gesamtüberleben und Unerwünschte Ereignisse sowie für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wurden die Daten zu einer Meta-Analyse zusammengefasst. Aus diesem Grund ist die Aussagekraft der Ergebnisse auch für diese Teilpopulation als hoch einzustufen. Da für die Darstellung der Ergebnisse ein indirekter Vergleich basierend auf den patientenindividuellen Daten von insgesamt vier randomisierte, kontrollierte Studien vorliegt und der indirekte Vergleich nach Bucher mit einem vergleichbaren Brückenkomparator durchgeführt wurde, lässt sich somit in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein **Hinweis für den Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

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

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

Um die Versorgungssituation in Deutschland gemäß Zulassungsstatus und Arzneimittelrichtlinie abzubilden, wurde die Rationale für die Behandlung mit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum im Rahmen einer Prüfarztbefragung (TPC Survey) vor Randomisierung erhoben. Die Ergebnisse beider Teilpopulationen basieren auf der TPC Survey Population, welche sowohl alle Patienten umfasst, die vor Randomisierung seitens der Prüfärzte für eine Therapie mit Cisplatin und Pemetrexed ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Arzneimittelrichtlinie des G-BA patientenindividuell Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed „off-label" eingesetzt hat.

Patientenpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie wird für die Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) anhand eines **direkten Vergleichs vs. der zVT basierend auf zwei Zulassungsstudien** (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G) abgeleitet.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich auf Basis der Meta-Analyse der beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,55; 95 %-KI: [0,38; 0,79]; p = 0,001). Eine Verringerung des Sterberisikos um 45 % trotz der Therapiewechsler aus dem Vergleichsarm auf eine Pembrolizumab-Monotherapie verdeutlicht die Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Mortalität ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie kann gemäß dem 5. Kapitel §5 Absatz 7 der VerfO in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien verlängert werden und das Sterberisiko gesenkt werden.

Das statistisch signifikante Ergebnis im Gesamtüberleben zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) wird zusätzlich gestützt durch den statistisch signifikanten Vorteil im Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (HR: 0,66; 95 %-KI: [0,49; 0,88]; p = 0,004).

Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich somit auf Basis der Meta-Analyse der beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab

in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien.

Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod auf Basis der Meta-Analyse der beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,60; 95 %-KI: [0,45; 0,80]; p < 0,001).

Des Weiteren zeigt sich auf Basis der Studie KEYNOTE 189 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 in der folgenden Symptomskala des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien:

Verstopfung: HR: 0,59; 95 %-KI: [0,38; 0,90]; p = 0,013

Es zeigt sich weder in den weiteren Symptomsubskalen des EORTC QLQ-C30 noch im EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik ist sowohl für die RCT KEYNOTE 189 als auch für die Meta-Analyse des Endpunktes TTST auf Basis der beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie kann gemäß dem 5. Kapitel §5 Absatz 7 der VerfO in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) von einer bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ausgegangen werden. Für die Patienten stellt sich unter Pembrolizumab und Platin-Chemotherapie eine bedeutsame Verbesserung des Symptoms Verstopfung ein, zudem müssen sie erst deutlich später auf eine neue Therapie umgestellt werden. Somit zeigt sich für diese Patienten eine spürbare Linderung der Erkrankung.

Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich auf Basis der RCT KEYNOTE 189 in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in keiner der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus, Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion) ein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte. Die rein numerische Betrachtung der Ergebnisse lässt jedoch insgesamt darauf schließen, dass die Gesundheitsbezogene Lebensqualität durch das Kombinationsregime aus Pembrolizumab mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie positiv beeinflusst wird.

Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) **der Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien **nicht belegt**.

Unerwünschte Ereignisse

Für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse zeigt sich auf Basis der Meta-Analyse der beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei den Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (HR: 0,74; 95 %-KI: [0,55; 0,9957]; p = 0,047. Dieser Vorteil spiegelt sich numerisch in der Endpunktkategorie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wieder: Während insgesamt 43,3 % der Patienten im Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftritt, so beträgt der Anteil der Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm 49,1 %. Weder bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen, noch Spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Das Verzerrungspotential für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse ist als niedrig zu betrachten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie kann gemäß dem 5. Kapitel §5 Absatz 7 der VerfO in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Patienten unter dem Kombinationsregime aus Pembrolizumab, Pemetrexed und Platin-Chemotherapie mussten weniger häufig schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) erleiden als Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm.

Für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse ergibt sich somit auf Basis der Meta-Analyse der beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein **Beleg auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien.

Fazit

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie führt im Vergleich zur zVT platinbasierte Chemotherapie zu einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patienten. Vorteile gegenüber platinbasierter Chemotherapie können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier zeigt sich analog zum Gesamtüberleben eine große Verbesserung für Patienten bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod. Darüber hinaus zeigen sich positive Effekte in der Symptomatik aufgrund der Verringerung von bedeutsamen Symptomen. Für die Lebensqualität zeigen sich keine Unterschiede. Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie führt im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zu einer bisher nicht erreichten deutlichen Verringerung von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3 - 5).

In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie und somit gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 VerfO des Gemeinsamen Bundesausschusses ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (TPC Survey Population)

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % fehlt eine direkt vergleichende Studie von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der vom G-BA benannten zVT Pembrolizumab-Monotherapie Dafür liegt hochwertige Evidenz in Form der beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G vor. Daher ist die Basis der vorliegenden Nutzenbewertung für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher gegenüber der zVT über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed und entweder Cisplatin oder Carboplatin). Für diesen indirekten Vergleich konnten für die zVT die beiden RCT KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 identifiziert werden. Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Unerwünschte Ereignisse werden die Daten der RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G als Meta-Analyse zusammengefasst und gegenüber der Meta-Analyse aus den beiden RCT KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 im indirekten Vergleich dargestellt. Alle im indirekten Vergleich berücksichtigten RCT besitzen auf Studien- und Endpunktebene (mit Ausnahme von patientenberichteten Endpunkten der KEYNOTE 024) ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Es liegt ein methodisch adäquat durchgeführter adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher vor.

Mortalität

Im direkten Vergleich der Meta-Analyse der Zulassungsstudien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (HR: 0,32; 95 %-KI: [0,18; 0,58]).

Im indirekten Vergleich zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis des indirekten Vergleichs zwischen der Meta-Analyse der beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G und der Meta-Analyse der beiden RCT KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 0,40; 95 %-KI: [0,20; 0,79]; p = 0,008). Das Ergebnis entspricht einer Verringerung des relativen Sterberisikos für die Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie um 60 %.
Das statistisch signifikante Ergebnis im Gesamtüberleben zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie wird zusätzlich gestützt durch den statistisch signifikanten Vorteil im Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (HR: 0,42; 95 %-KI: [0,25; 0,71]; p = 0,001).

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie kann gemäß dem 5. Kapitel §5 Absatz 7 der VerfO in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung des Kombinationsregimes aus Pembrolizumab, Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie verlängert werden und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich somit auf Basis des indirekten Vergleichs zwischen der Meta-Analyse der beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G und der Meta-Analyse der RCT KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 in der Patientenpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber einer Pembrolizumab-Monotherapie.

Morbidität

Im direkten Vergleich der Meta-Analyse der Zulassungsstudien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie zeigt sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (HR: 0,35; 95 %-KI: [0,22; 0,55]) und (auf Basis der KEYNOTE 189) in der Symptomsubskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13, ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (siehe Modul 4).

Im indirekten Vergleich der Meta-Analysen gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie zeigt sich in der Endpunktkategorie Morbidität für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (HR: 0,52; 95 %-KI: [0,31; 0,88]; p = 0,015). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten im Pembrolizumab Kombinations-Arm bei 18,0 Monaten (95 %-KI:

[11,3; Nicht erreicht]) und bei Patienten im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm bei 10,3 Monaten (95 %-KI: [8,0; 13,1]).

Für die Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik zeigt sich auf Basis des indirekten Vergleichs der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024 in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % in den folgenden Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie:

Mundschmerzen: HR: 2,60; 95 %-KI: [1,04; 6,50]; p = 0,041

Alopezie: HR: 5,59; 95 %-KI: [2,00; 15,63]; p = 0,001

Sowohl Mundschmerzen, als auch Alopezie sind als klar Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen in der klinischen Praxis bekannt. Neben diesen beiden Symptomen zeigt sich in keiner weiteren Symptomskala des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Während das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität in der Studie KEYNOTE 189 als niedrig zu bewerten ist, führt die beidseitig unverblindete Endpunkterhebung und potentielle informative Zensierung der Studie KEYNOTE 024 zu einer **insgesamt hochverzerrten Auswertung der Symptomskalen** des EORTC QLQ-LC13 auf Basis des indirekten Vergleichs.

In der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % steht ein ungünstiger (potentiell hoch verzerrter) Effekt in den zwei Symptomskalen Mundschmerzen und Alopezie dem Vorteil in der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod gegenüber. In der Gesamtschau verbleiben somit positive und negative Effekte von unterschiedlichem Ausmaß für die Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik.

Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich insgesamt in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber einer Pembrolizumab-Monotherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im direkten Vergleich der Zulassungsstudie KEYNOTE 189 gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie zeigt sich für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Effekt (HR: 0,36; 95 %-KI: [0,20; 0,63]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (siehe Modul 4).

Auf Basis des indirekten Vergleiches der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024 zeigt sich für den Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % in eine einzigen Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed

und Platin-Chemotherapie gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte:

Soziale Funktion: HR: 2,41; 95 %-KI: [1,13; 5,16]; p = 0,023.

Die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zeigt im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab-Monotherapie in keiner weiteren Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus, Körperliche-, Rollen-, Emotionale- und Kognitive Funktion) einen statistisch signifikanten Unterschied.

Während das Verzerrungspotenzial für die Auswertung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in der Studie KEYNOTE 189 als niedrig zu bewerten ist, führt die beidseitig unverblindete Endpunkterhebung und potentielle informative Zensierung der Studie KEYNOTE 024 zu einer insgesamt **hoch verzerrten Auswertung** der Endpunktkategorie auf Basis des indirekten Vergleichs.

Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % **kein Beleg für einen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber einer Pembrolizumab-Monotherapie.

Unerwünschte Ereignisse

Im direkten Vergleich der Meta-Analyse der Zulassungsstudien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie zeigt sich für keinen Endpunkt der Kategorie Unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (siehe Modul 4).

Im indirekten Vergleich zeigt sich ebenfalls für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) weder für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5), Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignisse, noch für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Das Verzerrungspotential für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse ist als niedrig zu bewerten.

Für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse ergibt sich somit auf Basis des indirekten Vergleichs zwischen der Meta-Analyse der beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G und der Meta-Analyse der RCT KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 in der Patientenpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % **kein Beleg für einen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber einer Pembrolizumab-Monotherapie.

Fazit

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie führt im Vergleich zur zVT Pembrolizumab-Monotherapie zu einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des Gesamtüberlebens für die betroffenen Patienten. Vorteile gegenüber Pembrolizumab-Monotherapie können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier zeigt sich ein positiver Effekt bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod. Chemotherapie-assoziierte Effekte zeigen sich bei den Symptomskalen Mundschmerz und Alopezie. Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein positiver Effekt in der Skala Kognitive Funktion und ein nachteiliger Effekt in der Skala Soziale Funktion. Bei unerwünschten Ereignissen zeigen sich keine Unterschiede zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zur zVT Pembrolizumab-Monotherapie. In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 VerfO des Gemeinsamen Bundesausschusses im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie und somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

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 4-294: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR oder ALK positive Mutationen	Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen
Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR oder ALK positive Mutationen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TPS: Tumor Proportion Score	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Für die Patientenpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % lagen für den Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT keine direkt vergleichenden Studien vor. Um die Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 für diese Teilpopulation zu beantworten, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt. Dazu wurden RCT zu Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bzw. Pembrolizumab-Monotherapie in systematischen Literatur- und Registerrecherchen identifiziert, die jeweils den gleichen Komparator untersuchen, der anschließend im indirekten Vergleich als Brückenkomparator genutzt werden kann. Mit den dabei identifizierten Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G sowie die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 konnte das zbAM Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie mit der zVT Pembrolizumab-Monotherapie verglichen werden. Die eingeschlossenen Studien sind in Population, Studiendauer, Intervention und berichteten Endpunkten vergleichbar und für den Nachweis des Zusatznutzens geeignet.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[18], Molenberghs 2010[19]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[20]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[21]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[18] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[19] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[20] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[21] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

KEYNOTE 189

- Studienbericht/Zusatzdokumente (81, 95, 96)
- Studienregistereinträge (88-91)
- Publikation (85)

KEYNOTE 021G

- Studienbericht/Zusatzdokumente (81, 96, 98)
- Studienregistereinträge (92, 93)
- Publikationen (86, 87)

KEYNOTE 024

- Studienbericht/Zusatzdokumente (81, 96, 121)
- Studienregistereinträge (114-116)
- Publikationen (101, 122)

KEYNOTE 042

- Studienbericht/Zusatzdokumente (81, 96, 124)
- Studienregistereinträge (104, 117-119)

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 13. Juli 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-497/AM-RL-VI-Off-label-2018-07-13.pdf. [Zugriff am: 14.01.2019]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 5. Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf. [Zugriff am: 25.02.2019]
3. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
4. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
5. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ALIMTA® (Pemetrexed) 100 mg und 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2018.
6. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2018.
7. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2015.
8. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997;50(6):683-91. Epub 1997/06/01.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-203. Pembrolizumab. Stand: 27. November 2017.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Langversion 1.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL – Februar 2018. (14.01.2019)Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff
11. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Stand: November 2018. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 14.01.2019]

12. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.
13. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz in Zusammenarbeit mit der juris GmbH. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2014.
14. European Medicines Agency. Guideline On The Evaluation Of Anticancer Medicinal Products In Man - December 2005.
15. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - December 2012.
16. European Medicines Agency. Appendix 1 To The Guideline On The Evaluation Of Anticancer Medicinal Products In Man (EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1) - December 2012.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Version 1.1, November 2011.
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. Epub 1993/03/03.
19. 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. Epub 1994/01/01.
20. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43. Epub 2001/08/09.
21. 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. Epub 2011/08/17.
22. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol. 1995;13(5):1249-54. Epub 1995/05/01.
23. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. Qual Life Res. 1997;6(2):103-8. Epub 1997/03/01.
24. Bielitz H. DGHO-Leitlinie Erschöpfung (Fatigue) - Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 22.01.2019]
25. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer. J Pain Symptom Manage. 2007;34(1):40-7. Epub 2007/05/29.
26. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung - Stand: Oktober 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php. [Zugriff am: 13.02.2018]

27. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13(8):1012-39. Epub 2015/08/19.
28. Ray M, Rogers LQ, Trammell RA, Toth LA. Fatigue and sleep during cancer and chemotherapy: translational rodent models. Comp Med. 2008;58(3):234-45. Epub 2008/07/01.
29. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. Br J Cancer. 1993;68(2):220-4. Epub 1993/08/01.
30. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Langversion 1.1. Registernummer: 032/054OL - April 2017. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLl_S3_Supportiv_2017-05.pdf. [Zugriff am: 17.12.2018]
31. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung - Stand: März 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php. [Zugriff am: 12.02.2018]
32. Bielitz H. DGHO-Leitlinie Übelkeit (Nausea) - Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 22.01.2019]
33. Bielitz H. DGHO-Leitlinie Schmerz - Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 22.01.2019]
34. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten Langversion 1.1. AWMF-Registernummer: 032/051OL - Januar 2014. Verfügbar unter: https://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_PSO_Langversion_1.1.pdf. [Zugriff am: 22.01.2019]
35. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Schmerztherapie bei Krebspatienten - Stand: Januar 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-index.php. [Zugriff am: 14.02.2018]
36. Bielitz H. DGHO-Leitlinie Atemvorgang, unwirksamer (Atemnot, Dyspnoe) - Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 22.01.2019]
37. Bielitz H. DGHO-Leitlinie Schlafstörung (Insomnia) - Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung-insomnia/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 22.01.2019]
38. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. Oncology (Williston Park). 2017;31(8):610-7. Epub 2017/08/16.
39. Savard J, Ivers H, Savard MH, Morin CM. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. Cancer. 2015;121(10):1703-11. Epub 2015/02/14.
40. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely OA, Hentrich M, Maschmeyer G, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer

patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2018;97(1):31-49. Epub 2017/11/28.
41. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung Langversion 1.1. AWMF-Registernummer: 128/001OL - Mai 2015. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLl_S3_Palliativmedizin_2015-07.pdf. [Zugriff am: 22.01.2019]
42. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Leitlinien der DGP Sektion Pflege: Obstipation in der Palliativpflege - Stand: September 2015. Verfügbar unter: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie_-Obstipation_V_1.1_09.2015.pdf. [Zugriff am: 22.01.2018]
43. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M, Kasimis BS. Symptom and quality of life survey of medical oncology patients at a veterans affairs medical center: a role for symptom assessment. Cancer. 2000;88(5):1175-83. Epub 2000/03/04.
44. Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R. Psycho-Oncology. 2nd Edition: Oxford University Press, Inc.; 2010.
45. Roth AJ, R WT. Psychiatric Emergencies, In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R, Herausgeber. Psycho-Oncology. Oxford University Press. 2010:297–302.
46. Mehnert A, Brahler E, Faller H, Harter M, Keller M, Schulz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. J Clin Oncol. 2014;32(31):3540-6. Epub 2014/10/08.
47. Janelsins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. Int Rev Psychiatry. 2014;26(1):102-13. Epub 2014/04/11.
48. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. Innov Clin Neurosci. 2018;15(1-2):36-44. Epub 2018/03/03.
49. Reid-Arndt SA, Yee A, Perry MC, Hsieh C. Cognitive and psychological factors associated with early posttreatment functional outcomes in breast cancer survivors. J Psychosoc Oncol. 2009;27(4):415-34. Epub 2009/10/09.
50. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. Oncol Nurs Forum. 2012;39(1):E31-40. Epub 2011/12/29.
51. Nicklasson M, Bergman B. Validity, reliability and clinical relevance of EORTC QLQ-C30 and LC13 in patients with chest malignancies in a palliative setting. Qual Life Res. 2007;16(6):1019-28. Epub 2007/05/05.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib) - Auftrag: A13-13, Version 1.0. 2013.
53. 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. Epub 1998/01/24.
54. Ewig S, Hecker E, Behringer D. 5.6 Therapie von tumorassoziierten Komplikationen. 2015.
55. Williams AC, Grant M, Tiep B, Kim JY, Hayter J. Dyspnea Management in Early Stage Lung Cancer: A Palliative Perspective. J Hosp Palliat Nurs. 2012;14(5):341-2. Epub 2012/07/01.
56. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Lungenkrebs: Behandlung von belastenden Symptomen - Stand: Mai 2011. Verfügbar unter:

https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/lungenkrebs/therapie-besondere-probleme.php. [Zugriff am: 27.06.2018]
57. Delbrück H. Lungenkrebs - Rat und Hilfe für Betroffene und Angehörige - Kapitel 5: Welche Störungen, Beschwerden und Komplikationen können bei und nach der Strahlentherapie auftreten? 2007.
58. American Cancer Society. Mouth Sores. 2015. Verfügbar unter: https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/mouth-problems/mouth-sores.html. [Zugriff am: 10.07.2018]
59. Luckett T, Reid KLP. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Speech and language therapy in palliative care (Edition 5). 2015.
60. MAYO CLINIC. Dysphagia. 2018. Verfügbar unter: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/dysphagia/symptoms-causes/syc-20372028. [Zugriff am: 27.06.2018]
61. Dehing-Oberije C, De Ruysscher D, Petit S, Van Meerbeeck J, Vandecasteele K, De Neve W, et al. Development, external validation and clinical usefulness of a practical prediction model for radiation-induced dysphagia in lung cancer patients. Radiother Oncol. 2010;97(3):455-61. Epub 2010/11/19.
62. Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. Cochrane Database Syst Rev. 2014(3):Cd005228. Epub 2014/04/02.
63. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Neuropathie bei Krebspatienten - Beschwerden lindern - Stand: Januar 2018. Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/neuropathie/neuropathie-behandlung.php. [Zugriff am: 27.06.2018]
64. Dalmau J. Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;67(1):4. Epub 1999/06/17.
65. Hauber HP. Paraneoplastische Syndrome beim Lungenkarzinom. Pneumologie. 2011;65(06):347-58. Epub 25.01.2011.
66. Delbrück H. Lungenkrebs - Rat und Hilfe für Betroffene und Angehörige - Kapitel 6: Welche Störungen, Beschwerden und Komplikationen können bei und nach der Chemotherapie bzw. einer medikamentösen Therapie auftreten? 2007.
67. Lung Cancer Alliance. Hair Loss. 2018. Verfügbar unter: https://lungcanceralliance.org/treatments-and-side-effects/side-effect-management/hair-loss/. [Zugriff am: 27.06.2018]
68. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodriguez G, Serna-Thome MG, Flores-Estrada D, Diaz-Romero C, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. BMC Cancer. 2010;10:50. Epub 2010/02/23.
69. Cash TF. The psychology of hair loss and its implications for patient care. Clin Dermatol. 2001;19(2):161-6. Epub 2001/06/09.
70. Williamson D, Gonzalez M, Finlay AY. The effect of hair loss on quality of life. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15(2):137-9. Epub 2001/08/10.
71. Knoop H, Behringer D, Ewig S. 5.4 Therapieassoziierte Komplikationen. 2015.
72. Paetz B, Benzinger-König B. Chirurgie für Pflegeberufe. Kapitel 17.4 Tumoren. 2004.
73. Gillissen A, Gütz S. Palliative Maßnahmen bei Lungenkrebs - Schmerztherapie, Symptomkontrolle, Zuwendung. MMW - Fortschritte der Medizin. 2007 (Ausgabe 44).

74. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84. Epub 2007/05/10.
75. 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. Epub 2007/12/25.
76. THE EUROQOL GROUP. EQ-5D – Terminology. 2018. Verfügbar unter: https://euroqol.org/support/terminology. [Zugriff am: 12.02.2018]
77. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10. Juli. 2017.
78. de Castria TB, da Silva EM, Gois AF, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013(8).
79. Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, Crowther MJ, Wailoo AJ, Morden JP, et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials--an economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations. Med Decis Making. 2014;34(3):387-402. Epub 2014/01/23.
80. Robins JM, Tsiatis AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. Communications in Statistics - Theory and Methods. 1991;20(8):2609-31.
81. MSD SHARP & DOHME GMBH. Subgruppenanalysen – Modul 4B. 2019.
82. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials (DRAFT). 2014. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf. [Zugriff am: 29.01.2019]
83. Medizinischer Dienst der Spitzenverbänder der Krankenkassen e V. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 29.01.2019]
84. 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):1-134, iii-iv. Epub 2005/07/15.
85. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(22):2078-92. Epub 2018/04/17.
86. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. Lancet Oncol. 2016;17(11):1497-508. Epub 2016/10/18.
87. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2018. Epub 2018/08/24.
88. ClinicalTrials.gov. NCT02578680 - Titel: Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189). 2018. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578680. [Zugriff

89. EU-CTR. 2015-003694-15 - Titel: A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189). 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15. [Zugriff am: 09.01.2019]
90. ICTRP. NCT02578680 - Titel: Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189). 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578680. [Zugriff am: 09.01.2019]
91. PharmNet.Bund. 2015-003694-15 - Titel: A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189). 0000. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html. [Zugriff am: 09.01.2019]
92. ClinicalTrials.gov. NCT02039674 - Titel: A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021). 2018. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039674. [Zugriff
93. ICTRP. NCT02039674 - Titel: A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021). 2017. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02039674. [Zugriff am: 09.01.2019]
94. MERCK SHARP & DOHME CORP. Whitehouse Station, NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 189 (P189V01MK3475): A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+ Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects. 2018.
95. MERCK SHARP & DOHME CORP. Whitehouse Station, NJ, USA. TPC Survey - Keynote 189. 2018.
96. MSD SHARP & DOHME GMBH. Rücklaufquoten der EORTC-Fragebögen zu PRO – Modul 4B. 2019.
97. MERCK SHARP & DOHME CORP. Whitehouse Station, NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 021G (P021V03MK3475): A Phase 1/2 Study of MK-3475 (SCH900475) in Combination with Chemotherapy or Immunotherapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Carcinoma. 2018.
98. MERCK SHARP & DOHME CORP. Whitehouse Station, NJ, USA. Pembrolizumab KEYNOTE 021G Trial Platinum Therapy Survey. 2018.
99. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). EORTC QLQ-C30 Scoring Manual - Third edition. 2001.
100. van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1. April. 2015.
101. Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(12):1600-9. Epub 2017/11/14.

102. Huang M, Pietanza MC, Samkari A, Pellissier J, Burke T, Chandwani S, et al. Q-TWiST Analysis to Assess Benefit-Risk of Pembrolizumab in Patients with PD-L1-Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. PharmacoEconomics. 2018.
103. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). Ann Oncol. 2010;21(9):1804-9. Epub 2010/02/13.
104. ClinicalTrials.gov. NCT02220894 - Titel: Study of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Platinum-based Chemotherapy for Participants With PD-L1-positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042). 2018. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220894. [Zugriff am: 09.01.2019]
105. ClinicalTrials.gov. NCT03322566 - Titel: Randomized Phase 2 Study of Pembrolizumab Plus Epacadostat With Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-715-05/ECHO-306-05). 2018. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322566. [Zugriff
106. EU-CTR. 2017-001810-27 - Titel: A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Pl. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001810-27. [Zugriff am: 09.01.2019]
107. ICTRP. NCT03322566 - Titel: Randomized Phase 2 Study of Pembrolizumab Plus Epacadostat With Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-715-05/ECHO-306-05). 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322566. [Zugriff am: 09.01.2019]
108. ICTRP. EUCTR2017-001810-27-DE - Titel: Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-DE. [Zugriff am: 09.01.2019]
109. ICTRP. EUCTR2017-001810-27-ES - Titel: Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-ES. [Zugriff am: 09.01.2019]
110. ICTRP. EUCTR2017-001810-27-FR - Titel: Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-FR. [Zugriff am: 09.01.2019]
111. ICTRP. EUCTR2017-001810-27-HU - Titel: Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-HU. [Zugriff am: 09.01.2019]
112. ICTRP. EUCTR2017-001810-27-IE - Titel: Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-IE. [Zugriff am: 09.01.2019]

113. PharmNet.Bund. 2017-001810-27 - Titel: A Randomized Phase 3 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) Alone or with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 0000. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html. [Zugriff am: 09.01.2019]
114. ClinicalTrials.gov. NCT02142738 - Titel: Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024). 2018. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142738. [Zugriff am: 09.01.2019]
115. EU-CTR. 2014-000323-25 - Titel: A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25. [Zugriff am: 09.01.2019]
116. PharmNet.Bund. 2014-000323-25 - Titel: A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 0000. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html. [Zugriff am: 09.01.2019]
117. EU-CTR. 2014-001473-14 - Titel: A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metast. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14. [Zugriff am: 09.01.2019]
118. ICTRP. EUCTR2014-001473-14-SE - Titel: OS Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. SOC in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic NSCLC (Keynote 042). 2016. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001473-14-SE. [Zugriff am: 09.01.2019]
119. ICTRP. PER-061-14 - Titel: STUDY OF PEMBROLIZUMAB (MK-3475) COMPARED TO PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPIES IN PARTICIPANTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (MK-3475-042/KEYNOTE-042). 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-061-14. [Zugriff am: 09.01.2019]
120. MERCK SHARP & DOHME CORP. Whitehouse Station, NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 024 (P024V01MK3475): A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in First-Line Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2016.
121. MERCK SHARP & DOHME CORP. Whitehouse Station, NJ, USA. Pembrolizumab KEYNOTE 024 Trial Platinum Therapy Survey. 2016.
122. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-33.
123. MERCK SHARP & DOHME CORP. Whitehouse Station, NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 042 (P042V01MK3475): A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based

Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 2018.
124. MERCK SHARP & DOHME CORP. Whitehouse Station, NJ, USA. Pembrolizumab KEYNOTE 042 Trial Platinum Therapy Survey. 2018.
125. Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, Akerley W, Bauman J, Chang JY, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(7):807-21. Epub 2018/07/15.
126. MSD SHARP & DOHME GMBH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 A Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1803/2017-02-09_Modul4A_Pembrolizumab.pdf. [Zugriff am: 27.12.2018]
127. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung. Letzte Änderung: 1. November 2018. In Kraft getreten am: 18. Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf. [Zugriff am: 27.02.2019]

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[22]] – 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

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

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

Suche nach RCT mit dem zbAM in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS <50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) sowie in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥50 %.

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.01.2019	
Zeitsegment	1974 bis 07. Januar 2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (12) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp non small cell lung cancer/	72.660
2	((Non Small Cell or Non-Small Cell or Non-Small -Cell or Nonsmall Cell) adj3 Lung adj3 (Cancer or Carcinom*)).mp.	114.651
3	nsclc.mp.	67.853
4	1 or 2 or 3	143.442
5	exp pembrolizumab/	7.910
6	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	8.377
7	(PD-1 or PD1).mp.	23.369
8	5 or 6 or 7	28.087
9	(random* or double-blind*).tw.	1.430.822
10	placebo*.mp.	436.030
11	9 or 10	1.636.450
12	4 and 8 and 11	712

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.01.2019	
Zeitsegment	1946 bis 07. Januar 2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (12) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	46.427
2	(nonsmall cell* or non small cell* or non-small cell* or non-small-cell* or NSCLC).mp.	67.568
3	1 or 2	67.568
4	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	2.117
5	(PD-1 or PD1).mp.	10.689
6	4 or 5	11.657
7	Random* controlled trial.pt. or random*.mp.	1.242.515
8	Placebo*.mp.	214.986
9	7 or 8	1.304.104
10	3 and 6 and 9	139

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.01.2019	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	3.521
2	(nonsmall cell* or non small cell* or non-small cell* or non-small-cell* or NSCLC).mp.	9.137
3	1 or 2	9.137
4	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	695
5	(PD-1 or PD1).mp.	1.154
6	4 or 5	1.515
7	3 and 6	369

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da Pembrolizumab für die Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % sowohl das zu bewertende Arzneimittel, als auch die zVT darstellt, wurde nur eine Suchstrategie verwendet.

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.01.2019	
Zeitsegment	1974 bis 07. Januar 2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (12) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp non small cell lung cancer/	72.660
2	((Non Small Cell or Non-Small Cell or Non-Small -Cell or Nonsmall Cell) adj3 Lung adj3 (Cancer or Carcinom*)).mp.	114.651
3	nsclc.mp.	67.853
4	1 or 2 or 3	143.442
5	exp pembrolizumab/	7.910
6	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	8.377
7	(PD-1 or PD1).mp.	23.369
8	5 or 6 or 7	28.087
9	(random* or double-blind*).tw.	1.430.822
10	placebo*.mp.	436.030
11	9 or 10	1.636.450
12	4 and 8 and 11	712

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.01.2019	
Zeitsegment	1946 bis 07. Januar 2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (12) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	46.427
2	(nonsmall cell* or non small cell* or non-small cell* or non-small-cell* or NSCLC).mp.	67.568
3	1 or 2	67.568
4	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	2.117
5	(PD-1 or PD1).mp.	10.689
6	4 or 5	11.657
7	Random* controlled trial.pt. or random*.mp.	1.242.515
8	Placebo*.mp.	214.986
9	7 or 8	1.304.104
10	3 and 6 and 9	139

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.01.2019	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	3.521
2	(nonsmall cell* or non small cell* or non-small cell* or non-small-cell* or NSCLC).mp.	9.137
3	1 or 2	9.137
4	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	695
5	(PD-1 or PD1).mp.	1.154
6	4 or 5	1.515
7	3 and 6	369

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

Suche nach RCT mit dem zbAM in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS <50 % sowie in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥50 %.

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	09.01.2019
Suchstrategie	Conditions: non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC Interventions: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies
Treffer	174

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	09.01.2019
Suchstrategie	(non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475)
Treffer	40

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	09.01.2019
Suchstrategie 1	Pembrolizumab AND NSCLC OR Lambrolizumab AND NSCLC OR Keytruda AND NSCLC OR MK-3475 AND NSCLC OR MK 3475 AND NSCLC OR MK3475 AND NSCLC OR SCH-900475 AND NSCLC OR SCH 900475 AND NSCLC OR SCH900475 AND NSCLC [Basic Search]
Treffer 1	289 records for 197 trials

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	09.01.2019
Suchstrategie 1	?Pembrolizumab? [Active substance] ODER ?Lambrolizumab? [Active substance] ODER ?Keytruda? [Active substance] ODER ?MK-3475? [Active substance] ODER ?MK3475? [Active substance] ODER ?SCH-900475? [Active substance] ODER ?SCH900475? [Active substance] UND ?Lung Cancer? [Textfelder]
Treffer (1)	**14**
Suchstrategie 2	?Pembrolizumab? [Title] ODER ?Lambrolizumab? [Title] ODER ?Keytruda? [Title] ODER ?MK-3475? [Title] ODER ?MK3475? [Title] ODER ?SCH-900475? [Title] ODER ?SCH900475? [Title] UND ?Lung Cancer? [Textfelder]
Treffer (2)	**14**
Suchstrategie 3	?Keytruda? [Product name/code] ODER ?MK-3475? [Product name/code] ODER ?MK3475? [Product name/code] ODER ?SCH-900475? [Product name/code] ODER ?SCH900475? [Product name/code] ODER ?L01XC18? [Product name/code] UND ?Lung Cancer? [Textfelder]
Treffer (3)	**15**
Treffer (1–3)[a]	**15**
a: Nach Ausschluss der Duplikate.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Da Pembrolizumab für die Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % sowohl das zbAM, als auch die zVT darstellt, wurde nur eine Suchstrategie verwendet.

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	09.01.2019
Suchstrategie	Conditions: non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC Interventions: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies
Treffer	174

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	09.01.2019
Suchstrategie	(non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475)
Treffer	40

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	09.01.2019
Suchstrategie 1	Pembrolizumab AND NSCLC OR Lambrolizumab AND NSCLC OR Keytruda AND NSCLC OR MK-3475 AND NSCLC OR MK 3475 AND NSCLC OR MK3475 AND NSCLC OR SCH-900475 AND NSCLC OR SCH 900475 AND NSCLC OR SCH900475 AND NSCLC [Basic Search]
Treffer 1	289 records for 197 trials

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	09.01.2019
Suchstrategie 1	?Pembrolizumab? [Active substance] ODER ?Lambrolizumab? [Active substance] ODER ?Keytruda? [Active substance] ODER ?MK-3475? [Active substance] ODER ?MK3475? [Active substance] ODER ?SCH-900475? [Active substance] ODER ?SCH900475? [Active substance] UND ?Lung Cancer? [Textfelder]
Treffer (1)	**14**
Suchstrategie 2	?Pembrolizumab? [Title] ODER ?Lambrolizumab? [Title] ODER ?Keytruda? [Title] ODER ?MK-3475? [Title] ODER ?MK3475? [Title] ODER ?SCH-900475? [Title] ODER ?SCH900475? [Title] UND ?Lung Cancer? [Textfelder]
Treffer (2)	**14**
Suchstrategie 3	?Keytruda? [Product name/code] ODER ?MK-3475? [Product name/code] ODER ?MK3475? [Product name/code] ODER ?SCH-900475? [Product name/code] ODER ?SCH900475? [Product name/code] ODER ?L01XC18? [Product name/code] UND ?Lung Cancer? [Textfelder]
Treffer (3)	**15**
Treffer (1–3)[a]	**15**
a: Nach Ausschluss der Duplikate.	

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

Tabelle 4-295: Suche nach RCT mit dem zbAM in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Riaz R, Lande L, Zappetti D. Pembrolizumab plus chemotherapy in patients with previously untreated metastatic non-small cell lung cancer without EGFR or ALK mutations is superior to chemotherapy alone. Clinical Pulmonary Medicine. 2018;25(5):194-5.	Nicht E7

Tabelle 4-296: Suche nach RCT mit dem zbAM in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
Nicht zutreffend		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-297: Suche nach RCT mit dem zbAM für indirekte Vergleiche in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	https://clinicaltrials.gov/show/nct03631199	Nicht E7
2	Riaz R, Lande L, Zappetti D. Pembrolizumab plus chemotherapy in patients with previously untreated metastatic non-small cell lung cancer without EGFR or ALK mutations is superior to chemotherapy alone. Clinical Pulmonary Medicine. 2018;25(5):194-5.	Nicht E7

Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-298: Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
3	https://clinicaltrials.gov/show/nct02591615	Nicht E7
4	https://clinicaltrials.gov/show/nct03360630	Nicht E2
5	https://clinicaltrials.gov/show/nct03382899	Nicht E7
6	https://clinicaltrials.gov/show/nct03511391	Nicht E7
7	https://clinicaltrials.gov/show/nct03515629	Nicht E7
8	https://clinicaltrials.gov/show/nct03520686	Nicht E7

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 4-299: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS <50 %

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	174	172 (Laufende Nr. 1 - 172)	2
EU-CTR	40	39 (Laufende Nr. 173 - 211	1
WHO-ICTRP	197	195 (Laufende Nr. 212 - 406)	2
PharmNet.Bund	15	14 (Laufende Nr. 407 - 420)	1
Summe	Σ = 426	Σ = 420	Σ = 6

Tabelle 4-300: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS <50 %

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295827	Nicht E2
(2)	NCT01840579	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Advanced Solid Tumors and Pembrolizumab Combination Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer/ Extensive-disease Small Cell Lung Cancer (MK-3475-011/KEYNOTE-011). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840579	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(3)	NCT01905657	Study of Two Doses of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Docetaxel in Previously Treated Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-010/KEYNOTE-010). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905657	Nicht E1
(4)	NCT02007070	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-025/KEYNOTE-025). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007070	Nicht E6
(5)	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449	Nicht E6
(6)	NCT02043665	CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665	Nicht E6
(7)	NCT02079636	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02079636	Nicht E6
(8)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085070	Nicht E6
(9)	NCT02122861	Phase 1 Study of Intradermal LV305 in Patients With Locally Advanced, Relapsed or Metastatic Cancer Expressing NY-ESO-1. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122861	Nicht E6
(10)	NCT02142738	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142738	Nicht E2
(11)	NCT02220894	Study of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Platinum-based Chemotherapy for Participants With PD-L1-positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220894	Nicht E2
(12)	NCT02316002	Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316002	Nicht E6
(13)	NCT02343952	Consolidation Pembrolizumab Following Chemoradiation in Patients With Inoperable/Unresectable Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343952	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(14)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	Nicht E6
(15)	NCT02364609	Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364609	Nicht E6
(16)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376699	Nicht E6
(17)	NCT02382406	Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382406	Nicht E6
(18)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248	Nicht E6
(19)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Sterotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407171	Nicht E6
(20)	NCT02422381	MK-3475 and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422381	Nicht E6
(21)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963	Nicht E6
(22)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136	Nicht E6
(23)	NCT02439450	A Study of Combination Therapies With Viagenpumatucel-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439450	Nicht E6
(24)	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324	Nicht E6
(25)	NCT02444741	MK-3475 and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444741	Nicht E2

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(26)	NCT02448303	Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448303	Nicht E1
(27)	NCT02451930	A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451930	Nicht E6
(28)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452424	Nicht E6
(29)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213	Nicht E6
(30)	NCT02492568	Pembrolizumab After SBRT Versus Pembrolizumab Alone in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492568	Nicht E1
(31)	NCT02504372	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Placebo for Participants With Non-small Cell Lung Cancer After Resection With or Without Standard Adjuvant Therapy (MK-3475-091/KEYNOTE-091). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504372	Nicht E1
(32)	NCT02511184	Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511184	Nicht E6
(33)	NCT02523469	ALT-803 Plus Nivolumab in Patients With Pretreated, Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523469	Nicht E6
(34)	NCT02546986	Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546986	Nicht E1
(35)	NCT02563548	Phase 1b Open-Label Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563548	Nicht E6
(36)	NCT02564380	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564380	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(37)	NCT02574598	MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574598	Nicht E1
(38)	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575404	Nicht E6
(39)	NCT02581943	Effect of Pembrolizumab With or Without Carboplatin and Paclitaxel on Immune Response in Patients With Recurrent or Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581943	Nicht E2
(40)	NCT02591615	Optimal Sequencing of Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in First-Line NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591615	Nicht E2
(41)	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595866	Nicht E6
(42)	NCT02621398	Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-IIIB Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621398	Nicht E6
(43)	NCT02638090	Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638090	Nicht E2
(44)	NCT02658097	A Randomized Two Arm Phase II Trial of Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658097	Nicht E1
(45)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661100	Nicht E6
(46)	NCT02666105	Exemestane in Post-Menopausal Women With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666105	Nicht E6
(47)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681549	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(48)	NCT02684461	Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684461	Nicht E1
(49)	NCT02705820	Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With NSCLC After First Line Platinum Doublet Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02705820	Nicht E6
(50)	NCT02706626	Trial of Brigatinib After Treatment With Next-Generation ALK Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706626	Nicht E6
(51)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710396	Nicht E6
(52)	NCT02713529	Safety and Efficacy Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713529	Nicht E6
(53)	NCT02733159	Pembrolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and a Performance Status 2. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733159	Nicht E6
(54)	NCT02733250	Pembrolizumab With Nab-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733250	Nicht E6
(55)	NCT02758587	Study of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758587	Nicht E1
(56)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760225	Nicht E6
(57)	NCT02775435	A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775435	Nicht E1
(58)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751	Nicht E6
(59)	NCT02818920	Neoadjuvant Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818920	Nicht E6
(60)	NCT02824965	Pembrolizumab + CVA21 in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824965	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(61)	NCT02835690	Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Non-Small-Cell Lung Cancer (MK-3475-032/KEYNOTE-032). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02835690	Nicht E2
(62)	NCT02840994	A Trial of CV301 in Combination With Anti-PD-1 Therapy in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840994	Nicht E6
(63)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858869	Nicht E6
(64)	NCT02862457	Study of Epacadostat (INCB024360) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) With Chemotherapy and Pembrolizumab Without Chemotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-434). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862457	Nicht E6
(65)	NCT02864394	Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Participants Previously Treated for Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-033). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864394	Nicht E1
(66)	NCT02879760	Oncolytic MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879760	Nicht E6
(67)	NCT02879994	Pembrolizumab in Treating Patients With EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879994	Nicht E6
(68)	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914	Nicht E6
(69)	NCT02909452	Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909452	Nicht E2
(70)	NCT02938624	Anti PD-1 Neo-adjuvant Treatment for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938624	Nicht E6
(71)	NCT02949843	Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949843	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(72)	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989	Nicht E6
(73)	NCT02955758	Pembrolizumab in Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955758	Nicht E6
(74)	NCT02959437	Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959437	Nicht E6
(75)	NCT02963610	Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963610	Nicht E6
(76)	NCT02987998	Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987998	Nicht E6
(77)	NCT02994576	Atezolizumab as Induction Therapy in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994576	Nicht E6
(78)	NCT02998567	Combination Study of Guadecitabine and Pembrolizumab.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998567	Nicht E6
(79)	NCT03003468	Pembrolizumab + Imprime PGG for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on First-Line Therapy: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-017. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003468	Nicht E6
(80)	NCT03004183	SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004183	Nicht E6
(81)	NCT03006887	Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887	Nicht E6
(82)	NCT03014648	Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014648	Nicht E6
(83)	NCT03035890	Hypofractionated Radiation Therapy to Improve Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035890	Nicht E6
(84)	NCT03049618	Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049618	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(85)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060	Nicht E6
(86)	NCT03053856	Adjuvant Pembrolizumab in N2 Positive Non-small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053856	Nicht E6
(87)	NCT03065764	89Zr-labeled Pembrolizumab in Patients With Non-small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065764	Nicht E6
(88)	NCT03083808	Phase II Trial of Continuation Therapy in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083808	Nicht E6
(89)	NCT03085914	A Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085914	Nicht E6
(90)	NCT03087760	Trial of Consolidation Pembrolizumab After Concurrent Chemotherapy and Proton Reirradiation for Thoracic Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087760	Nicht E6
(91)	NCT03134456	Pembrolizumab for Metastatic NSCLC Patients Expressing PD-L1 Who Have Their Own PDX. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03134456	Nicht E6
(92)	NCT03138889	A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) and of NKTR-214 in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138889	Nicht E6
(93)	NCT03157089	Testing Afatinib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Lung. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157089	Nicht E6
(94)	NCT03166254	Combination of a Personalized Therapeutic Anti-tumor Vaccine With Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166254	Nicht E6
(95)	NCT03176173	Radical-Dose Image Guided Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Undergoing Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03176173	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(96)	NCT03184571	Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184571	Nicht E6
(97)	NCT03197467	Neoadjuvant Anti PD-1 Immunotherapy in Resectable Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197467	Nicht E6
(98)	NCT03217071	Pembrolizumab With and Without Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217071	Nicht E1
(99)	NCT03220477	Pembrolizumab (Immunotherapy Drug) in Combination With Guadecitabine and Mocetinostat (Epigenetic Drugs) for Patients With Advanced Lung Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220477	Nicht E6
(100)	NCT03224871	A Pilot Study of Interlesional IL-2 and RT in Patients With NSCLC.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224871	Nicht E6
(101)	NCT03225664	BATTLE-2 Program - A Biomarker-Integrated Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225664	Nicht E1
(102)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of ALT-803 in Combination With Pembrolizumab or Nivolumab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	Nicht E6
(103)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278	Nicht E6
(104)	NCT03233724	The Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in Combination With Oral Decitabine and Tetrahydrouridine as First-Line Therapy for Inoperable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233724	Nicht E6
(105)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E6
(106)	NCT03242915	Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Doublet Chemotherapy in Patients With EGFR Mutation and ALK Positive NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) With Progressive Disease Following Prior Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03242915	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(107)	NCT03245177	Pembrolizumab in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245177	Nicht E6
(108)	NCT03257722	Pembrolizumab + Idelalisib for Lung Cancer Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257722	Nicht E6
(109)	NCT03259867	Combination of TATE and PD-1 Inhibitor in Liver Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259867	Nicht E6
(110)	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E6
(111)	NCT03293680	Pembrolizumab in Elderly Patients With Advanced Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03293680	Nicht E6
(112)	NCT03299088	Pembrolizumab and Trametinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and KRAS Gene Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299088	Nicht E6
(113)	NCT03302234	Study of Pembrolizumab Given With Ipilimumab or Placebo in Participants With Untreated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-598/KEYNOTE-598). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03302234	Nicht E2
(114)	NCT03307759	Sequencing of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Combination With PD-1 Blockade Using Pembrolizumab in Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03307759	Nicht E2
(115)	NCT03307785	Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03307785	Nicht E6
(116)	NCT03311672	T-Cell PET Imaging With [18F]F-AraG in Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311672	Nicht E6
(117)	NCT03313804	Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313804	Nicht E6
(118)	NCT03322540	Pembrolizumab Plus Epacadostat vs Pembrolizumab Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-654-04/ECHO-305-04). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322540	Nicht E2

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(119)	NCT03322566	Randomized Phase 2 Study of Pembrolizumab Plus Epacadostat With Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-715-05/ECHO-306-05). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322566	Nicht E3
(120)	NCT03325166	Pembrolizumab and Magnetic Resonance Imaging With Ferumoxytol in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325166	Nicht E6
(121)	NCT03360630	Anti-PD-1 Alone or Combined With Autologous Cell Therapy in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360630	Nicht E2
(122)	NCT03361228	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epacadostat, With or Without Pembrolizumab, in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361228	Nicht E6
(123)	NCT03368222	Pembrolizumab and SBRT in Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368222	Nicht E6
(124)	NCT03371992	Pilot Study of Nilogen 3D-EX and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 or Anti-PDL1 in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371992	Nicht E6
(125)	NCT03373955	A Prospective Study of Constructing Immune Repertoire to Monitor the Therapeutic Effect in NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373955	Nicht E6
(126)	NCT03379441	Pembrolizumab (MK-3475) as Maintainance in Treated Patients With Unresectable Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379441	Nicht E1
(127)	NCT03380871	A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) With Pembrolizumab and Chemotherapy for Patients With Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380871	Nicht E6
(128)	NCT03382899	Study of AM0010 With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone First-line Tx in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382899	Nicht E2
(129)	NCT03396497	Study of LYC-55716 With Pembrolizumab in Adult Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396497	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(130)	NCT03411473	Study of AGEN1884 With Pembrolizumab in 1L NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03411473	Nicht E6
(131)	NCT03417882	GRN-1201 With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic PD-L1+ NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417882	Nicht E6
(132)	NCT03425006	Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425006	Nicht E6
(133)	NCT03425643	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum Doublet Chemotherapy as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants With Resectable Stage IIB or IIIA Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-671/KEYNOTE-671). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425643	Nicht E1
(134)	NCT03436056	PembRolIzuMab and Stereotactic Body Radiotherapy In Metastatic Non-small-cell lunG Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436056	Nicht E6
(135)	NCT03446911	Combining SBRT and Immunotherapy in Early Stage NSCLC Patients Planned for Surgery. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446911	Nicht E1
(136)	NCT03447678	Pembrolizumab in First Line Treatment of Advanced NSCLC Patients With PD-L1 Low Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447678	Nicht E6
(137)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With CPI-444 and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451	Nicht E2
(138)	NCT03473925	Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473925	Nicht E1
(139)	NCT03474497	Intralesional IL-2, Hypofractionated Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497	Nicht E6
(140)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391	Nicht E2

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(141)	NCT03515629	REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515629	Nicht E2
(142)	NCT03515837	Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Tyrosine Kinase Inhibitor- (TKI)-Resistant Epidermal Growth Factor Receptor-(EGFR)-Mutated Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-789/KEYNOTE-789). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515837	Nicht E1
(143)	NCT03516981	A Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab (MK-3475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-495). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516981	Nicht E2
(144)	NCT03520686	QUILT-2.023: A Study of ALT-803, a Fusion Protein Activator of Natural Killer and T-Cells, in Combination With Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone as First-Line Treatment for Patients With Metastatic NSCLC.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520686	Nicht E2
(145)	NCT03523702	The Selective Personalized Radio-Immunotherapy for Locally Advanced NSCLC Trial.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523702	Nicht E6
(146)	NCT03525782	Anti-MUC1 CAR T Cells and PD-1 Knockout Engineered T Cells for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525782	Nicht E2
(147)	NCT03526887	Re-challenge Pembrolizumab Study as a Second or Further Line in Patients With Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526887	Nicht E6
(148)	NCT03546361	Intratumoral Administration of CCL21-gene Modified Dendritic Cell With Intravenous Pembrolizumab for Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546361	Nicht E6
(149)	NCT03559049	Rucaparib and Pembrolizumab for Maintenance Therapy in Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559049	Nicht E6
(150)	NCT03562871	IO102 With Pembrolizumab, With or Without Chemotherapy, as First-line Treatment of Metastatic NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03562871	Nicht E3

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(151)	NCT03571360	CTA Expression/Methylation and Response to Pembrolizumab of NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571360	Nicht E6
(152)	NCT03574220	Pembrolizumab After Lung SBRT for Medically Inoperable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574220	Nicht E6
(153)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590054	Nicht E6
(154)	NCT03625323	Combination Study With Soluble LAG-3 Fusion Protein Eftilagimod Alpha (IMP321) and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic NSCLC, or Recurrent PD-X Refractory NSCLC or With Recurrent or Metastatic HNSCC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625323	Nicht E6
(155)	NCT03631199	Study of Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous NSCLC Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631199	Nicht E2
(156)	NCT03631706	M7824 Versus Pembrolizumab as a First-line (1L) Treatment in Participants With Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631706	Nicht E2
(157)	NCT03631784	A Trial of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799, MK-3475-799).. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631784	Nicht E1
(158)	NCT03634241	Pembrolizumab in Treating Participants With Stage I-II Non-Small Cell Lung Cancer or High-Risk Pulmonary Nodules. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634241	Nicht E1
(159)	NCT03637803	MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803	Nicht E6
(160)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645928	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(161)	NCT03647163	Combination Therapy With Intravenous VSV-IFNβ-NIS and Pembrolizumab in Refractory NSCLC and HCC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647163	Nicht E6
(162)	NCT03656094	Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656094	Nicht E1
(163)	NCT03664024	Biomarkers of Response to Pembrolizumab Combined With Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782, MK-3475-782). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03664024	Nicht E6
(164)	NCT03674567	Dose Escalation and Expansion Study of FLX475 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674567	Nicht E6
(165)	NCT03696212	Grapiprant (ARY-007) and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Post-PD-1/L1 NSCLC Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696212	Nicht E6
(166)	NCT03709706	Pilot Immunotherapy With Autologous T-cells Specific for New York Esophageal Antigen-1 (NY-ESO-1)/ Cancer-testis Antigen-2 (LAGE-1a)-Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Either Alone or in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709706	Nicht E1
(167)	NCT03715205	Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715205	Nicht E6
(168)	NCT03735290	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILIxadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735290	Nicht E2
(169)	NCT03769129	Evaluating the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Combined With MWA for Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769129	Nicht E1
(170)	NCT03774732	PD-(L)1 Inhibitors With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774732	Nicht E2
(171)	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(172)	NCT03793179	Firstline Pembrolizumab With or Without Pemetrexed and Carboplatin in Treating Patients With Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793179	Nicht E7
EU-CTR			
(173)	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19	Nicht E1
(174)	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25	Nicht E2
(175)	2014-001473-14	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metast.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14	Nicht E2
(176)	2014-003673-42	SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42	Nicht E1
(177)	2014-005118-49	Randomized Phase II, 2-arm study of Pembrolizumab after high dose radiation (SBRT) versus Pembrolizumab alone in patients with advanced non-small cell lung cancer. Acronym: PEMBRO-RT study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005118-49	Nicht E2
(178)	2014-005614-29	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembroliz.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005614-29	Nicht E1
(179)	2015-000575-27	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000575-27	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(180)	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lun.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001123-22	Nicht E1
(181)	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41	Nicht E6
(182)	2015-002241-55	A phase II trial of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer and a performance status of 2. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002241-55	Nicht E6
(183)	2015-004260-10	89Zirconium-labeled pembrolizumab as predictive imaging biomarker of response and toxicity in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer – a feasibility study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004260-10	Nicht E6
(184)	2015-005156-94	Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94	Nicht E6
(185)	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cance.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000229-38	Nicht E1
(186)	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001080-36	Nicht E6
(187)	2016-002718-32	A Phase III Randomized, Open-Label Clinical Trial of BBI-608 plus Weekly Paclitaxel versus Weekly Paclitaxel Alone in Patients with Advanced, Previously Treated, Non-Squamous Non-Small Cell Lung Ca.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002718-32	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(188)	2016-003609-32	A Phase II Multi Center Study of BGB324 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003609-32	Nicht E6
(189)	2016-003819-36	Combining SBRT and pembrolizumab in early stage non-small cellular lungcancer patients planned for surgery: exploring safety and immunological proof of principle.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003819-36	Nicht E1
(190)	2016-004289-25	A Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced S.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25	Nicht E6
(191)	2016-004353-32	Survival, quality of life and self-reported outcomes of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), treated with pembrolizumab (MK-3475) in the first line setting. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004353-32	Nicht E6
(192)	2016-004364-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004364-20	Nicht E2
(193)	2016-004678-16	A Phase ½, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16	Nicht E6
(194)	2016-005042-37	A phase II, open label, non-randomised study of afatinib in combination with pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the lung. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005042-37	Nicht E6
(195)	2017-000105-20	Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000105-20	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(196)	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	Nicht E6
(197)	2017-001041-27	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001041-27	Nicht E2
(198)	2017-001111-36	An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36	Nicht E6
(199)	2017-001810-27	A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Pl.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001810-27	Nicht E3
(200)	2017-001832-21	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/-Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage IIB or IIIA Non-small .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001832-21	Nicht E1
(201)	2017-001841-28	A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Ce.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001841-28	Nicht E1
(202)	2017-002474-39	An open labelled first human dose phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO immunotherapy in patients with locally advanced or me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(203)	2017-003134-85	A Phase 2 Precision Oncology Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab- (MK-3475, SCH 900475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-495; KeyImPaCT). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003134-85	Nicht E6
(204)	2017-003947-39	A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challange as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39	Nicht E6
(205)	2017-004188-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004188-11	Nicht E1
(206)	2018-000139-28	An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination with Pembrolizumab, with or without Chemotherapy, as First-line Treatment for Patients wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000139-28	Nicht E2
(207)	2018-000714-37	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Platinum Doublet Chemotherapy and Radiotherapy for Participants with Unresectable, Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung Canc.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000714-37	Nicht E6
(208)	2018-001316-29	A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001316-29	Nicht E1
(209)	2018-001517-32	A Phase II, Multicenter, Randomized, Open- Label, Controlled Study of M7824 versus Pembrolizumab as a First-line Treatment in Patients with PD-L1 Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001517-32	Nicht E2

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(210)	2018-001547-32	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first lin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001547-32	Nicht E3
(211)	2018-002598-22	A Phase II Trial to Investigate Genetic Markers of Response to Pembrolizumab (MK-3475, SCH 900475) Combined with Chemotherapy as a First-line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002598-22	Nicht E6
WHO-ICTRP			
(212)	ACTRN12617001061325	Study To assess the safety and tolerability of AGEN1884 administered in combination with pembrolizumab as a first-line treatment of subjects with metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001061325	Nicht E6
(213)	EUCTR2012-004391-19-CZ	MK-3475 vs. Docetaxel in Second-Line Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004391-19-CZ	Nicht E1
(214)	EUCTR2014-001473-14-SE	OS Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. SOC in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic NSCLC (Keynote 042). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001473-14-SE	Nicht E2
(215)	EUCTR2014-005118-49-NL	Pembrolizumab after high dose radiation versus Pembrolizumab alone in patients with non-small cell lung cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005118-49-NL	Nicht E2
(216)	EUCTR2014-005614-29-DE	A clinical trial to evaluate if CC-486 plus pembrolizumab works and is safe in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer who have previously received platinum containing treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005614-29-DE	Nicht E1
(217)	EUCTR2015-000575-27-IE	Immunotherapeutic treatment with Pembrolizumab (antibody) in patients with early stage non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000575-27-IE	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(218)	EUCTR2015-001123-22-DE	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001123-22-DE	Nicht E1
(219)	EUCTR2015-002241-55-GB	A phase II trial of MK-3475 in patients with non-small cell lung cancer with a performance status of 2. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002241-55-GB	Nicht E6
(220)	EUCTR2015-004260-10-NL	89Zirconium-labeled pembrolizumab in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer – a feasibility study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004260-10-NL	Nicht E6
(221)	EUCTR2015-005156-94-BE	Study of Abemaciclib with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE	Nicht E6
(222)	EUCTR2016-000229-38-DE	Phase III study of carboplatin and paclitaxel or nano particle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) with or without pembrolizumab in first line metastatic squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000229-38-DE	Nicht E1
(223)	EUCTR2016-001080-36-BE	Safety Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001080-36-BE	Nicht E6
(224)	EUCTR2016-003819-36-NL	Combining radiotherapy and immunotherapy in early stage non-small-cell lung cancer patients: exploring safety and immunological proof of principle. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003819-36-NL	Nicht E1
(225)	EUCTR2016-004289-25-ES	A Phase ½ Study of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat Advanced Solid Tumors including Lung and Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-ES	Nicht E6
(226)	EUCTR2016-004289-25-GB	A Phase ½ Study of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat Advanced Solid Tumors including Lung and Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-GB	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(227)	EUCTR2016-004353-32-ES	Pembrolizumab (MK-3475) in elderly patients with non-small cell lung cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004353-32-ES	Nicht E6
(228)	EUCTR2016-004364-20-DE	Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-DE	Nicht E2
(229)	EUCTR2016-004364-20-HU	Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-HU	Nicht E2
(230)	EUCTR2016-004364-20-IE	Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-IE	Nicht E2
(231)	EUCTR2017-000105-20-DE	Administration of an anti-cancer therapy, which is based on release of brakes in the natural immune response, in patients which are planned to subsequently undergo surgery for removal of their non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000105-20-DE	Nicht E6
(232)	EUCTR2017-000300-26-ES	Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES	Nicht E6
(233)	EUCTR2017-000689-30-AT	Expression/DNA methylation of cancer testis antigens may predict response to pembrolizumab in pretreated NSCLC patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000689-30-AT	Nicht E6
(234)	EUCTR2017-001041-27-LT	A study of REGN2810 (Cemiplimab, Anti-PD-1 Antibody), Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody), and Platinum-based Doublet Chemotherapy versus pembrolizumab in patients with lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001041-27-LT	Nicht E2
(235)	EUCTR2017-001041-27-NL	A study of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody), and Platinum-based Doublet Chemotherapy versus pembrolizumab in patients with lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001041-27-NL	Nicht E2

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(236)	EUCTR2017-001810-27-DE	Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-DE	Nicht E3
(237)	EUCTR2017-001810-27-ES	Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-ES	Nicht E3
(238)	EUCTR2017-001810-27-FR	Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-FR	Nicht E3
(239)	EUCTR2017-001810-27-HU	Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-HU	Nicht E3
(240)	EUCTR2017-001810-27-IE	Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-IE	Nicht E3
(241)	EUCTR2017-001832-21-ES	Chemo +/- Pembrolizumab (MK-3475) as Perioperative Therapy for Resectable Stage IIB or IIIA NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001832-21-ES	Nicht E1
(242)	EUCTR2017-001841-28-DK	Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-DK	Nicht E1
(243)	EUCTR2017-001841-28-EE	Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-EE	Nicht E1
(244)	EUCTR2017-001841-28-ES	Phase 3 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-ES	Nicht E1
(245)	EUCTR2017-001841-28-IT	Phase 3 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-IT	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(246)	EUCTR2017-001841-28-PL	Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-PL	Nicht E1
(247)	EUCTR2017-003947-39-ES	Study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challange in patients with advanced non - small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003947-39-ES	Nicht E6
(248)	EUCTR2017-004188-11-SE	Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-Squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004188-11-SE	Nicht E1
(249)	EUCTR2018-000139-28-ES	A study investigating the use of IO102 in combination with pembrolizumab, with or without chemotherapy, for patients with metastatic non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000139-28-ES	Nicht E2
(250)	EUCTR2018-000714-37-ES	Phase 2 Trial of Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000714-37-ES	Nicht E6
(251)	EUCTR2018-002598-22-ES	Biomarkers of Response to Pembrolizumab Combined with Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote-782). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002598-22-ES	Nicht E6
(252)	ISRCTN14634058	PARIS-Pembrolizumab in combination with radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14634058	Nicht E6
(253)	JPRN-JapicCTI-163371	An Open Label Multicenter Phase 1b Study with Expansion Cohorts to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Necitumumab with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Non Small Cell Lung Cancer and Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (I4X-MC-JFCQ). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163371	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(254)	JPRN-JapicCTI-184197	REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184197	Nicht E2
(255)	JPRN-UMIN000026258	Accompanying research of Phase II study for efficacy and safety of pembrolizumab for the cytotoxic chemotherapy unfit previously untreated patients highly expressing PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer (1888). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026258	Nicht E6
(256)	JPRN-UMIN000026259	Phase II study for efficacy and safety of pembrolizumab for chemotherapy unfit previously untreated patients highly expressing PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026259	Nicht E6
(257)	JPRN-UMIN000026730	Usefulness of FDG-PET/CT to predict the response after pembrolizumab in patients with PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026730	Nicht E6
(258)	JPRN-UMIN000026793	Prospective observational study of biomarkers to predict efficacy after Pembrolizumab in patients with PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026793	Nicht E6
(259)	JPRN-UMIN000029601	Safety and efficacy of pembrolizumab as first-line treatment in non-small cell lung cancer patients with poor performance status: a pilot study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029601	Nicht E6
(260)	JPRN-UMIN000029602	Safety and efficacy of pembrolizumab as first-line treatment in elderly patients with non-small cell lung cancer: a pilot study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029602	Nicht E6
(261)	JPRN-UMIN000030782	Phase II study for efficacy and safety of pembrolizumab for the cytotoxic chemotherapy unfit previously treated PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030782	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(262)	JPRN-UMIN000030955	Pembrolizumab as first-line therapy in poor performance status patients with advanced non-small-cell lung cancer highly expressing PD-L1: an open-label, single arm, multicenter, phase II study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030955	Nicht E6
(263)	JPRN-UMIN000032470	Malutiple-institutional observational surveillance of Pembrolizumab as a first line treatment for non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032470	Nicht E6
(264)	JPRN-UMIN000034302	Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302	Nicht E6
(265)	JPRN-UMIN000034757	Phase II trial of pembrolizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression in patients with poor performance status 1801. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034757	Nicht E6
(266)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01295827	Nicht E2
(267)	NCT01840579	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Advanced Solid Tumors and Pembrolizumab Combination Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer/ Extensive-disease Small Cell Lung Cancer (MK-3475-011/KEYNOTE-011). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01840579	Nicht E6
(268)	NCT02007070	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-025/KEYNOTE-025). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02007070	Nicht E6
(269)	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(270)	NCT02043665	CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043665	Nicht E6
(271)	NCT02079636	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02079636	Nicht E6
(272)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02085070	Nicht E6
(273)	NCT02316002	Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02316002	Nicht E6
(274)	NCT02343952	Consolidation Pembrolizumab Following Chemoradiation in Patients With Inoperable/Unresectable Stage III NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343952	Nicht E1
(275)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955	Nicht E6
(276)	NCT02364609	Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364609	Nicht E6
(277)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376699	Nicht E6
(278)	NCT02382406	Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02382406	Nicht E6
(279)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Sterotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407171	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(280)	NCT02422381	MK-3475 and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422381	Nicht E6
(281)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	Nicht E6
(282)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136	Nicht E6
(283)	NCT02439450	A Study of Combination Therapies With Viagenpumatucel-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02439450	Nicht E6
(284)	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443324	Nicht E6
(285)	NCT02444741	MK-3475 and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02444741	Nicht E2
(286)	NCT02448303	Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448303	Nicht E1
(287)	NCT02451930	A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451930	Nicht E6
(288)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(289)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475213	Nicht E6
(290)	NCT02492568	Pembrolizumab After SBRT Versus Pembrolizumab Alone in Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02492568	Nicht E1
(291)	NCT02511184	Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02511184	Nicht E1
(292)	NCT02546986	Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02546986	Nicht E1
(293)	NCT02563548	Phase 1b Open-Label Study of PEGPH20 With Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563548	Nicht E6
(294)	NCT02564380	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564380	Nicht E1
(295)	NCT02574598	MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02574598	Nicht E1
(296)	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575404	Nicht E6
(297)	NCT02581943	Effect of Pembrolizumab With or Without Carboplatin and Paclitaxel on Immune Response in Patients With Recurrent or Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581943	Nicht E2

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(298)	NCT02591615	Optimal Sequencing of Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in First-Line NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591615	Nicht E2
(299)	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595866	Nicht E6
(300)	NCT02621398	Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-IIIB Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621398	Nicht E6
(301)	NCT02638090	Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638090	Nicht E2
(302)	NCT02658097	A Randomized Two Arm Phase II Trial of Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658097	Nicht E1
(303)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100	Nicht E6
(304)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681549	Nicht E6
(305)	NCT02684461	Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684461	Nicht E1
(306)	NCT02705820	Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With NSCLC After First Line Platinum Doublet Chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02705820	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(307)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02710396	Nicht E6
(308)	NCT02733159	Pembrolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and a Performance Status 2. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733159	Nicht E6
(309)	NCT02733250	Pembrolizumab With Nab-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733250	Nicht E6
(310)	NCT02758587	Study of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758587	Nicht E1
(311)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760225	Nicht E6
(312)	NCT02775435	A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775435	Nicht E1
(313)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751	Nicht E6
(314)	NCT02818920	Neoadjuvant Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818920	Nicht E6
(315)	NCT02824965	Pembrolizumab + CVA21 in Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824965	Nicht E6
(316)	NCT02835690	Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Non-Small-Cell Lung Cancer (MK-3475-032/KEYNOTE-032). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02835690	Nicht E2

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(317)	NCT02840994	A Trial of CV301 in Combination With Anti-PD-1 Therapy in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02840994	Nicht E6
(318)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858869	Nicht E6
(319)	NCT02862457	Study of Epacadostat (INCB024360) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) With Chemotherapy and Pembrolizumab Without Chemotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-434). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02862457	Nicht E6
(320)	NCT02879760	Oncolytic MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879760	Nicht E6
(321)	NCT02879994	Pembrolizumab in Treating Patients With EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879994	Nicht E6
(322)	NCT02909452	Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02909452	Nicht E2
(323)	NCT02938624	Anti PD-1 Neo-adjuvant Treatment for NSCLC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938624	Nicht E6
(324)	NCT02949843	Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949843	Nicht E6
(325)	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(326)	NCT02955758	Pembrolizumab in Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955758	Nicht E6
(327)	NCT02959437	Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959437	Nicht E6
(328)	NCT02963610	Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963610	Nicht E6
(329)	NCT02987998	Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987998	Nicht E6
(330)	NCT03003468	Pembrolizumab + Imprime PGG for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on First-Line Therapy: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-017. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03003468	Nicht E6
(331)	NCT03004183	SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004183	Nicht E6
(332)	NCT03049618	Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03049618	Nicht E6
(333)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060	Nicht E6
(334)	NCT03053856	Adjuvant Pembrolizumab in N2 Positive Non-small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03053856	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(335)	NCT03065764	89Zr-labeled Pembrolizumab in Patients With Non-small-cell Lung Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065764	Nicht E6
(336)	NCT03083808	Phase II Trial of Continuation Therapy in Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03083808	Nicht E6
(337)	NCT03087760	Trial of Consolidation Pembrolizumab After Concurrent Chemotherapy and Proton Reirradiation for Thoracic Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03087760	Nicht E6
(338)	NCT03134456	Pembrolizumab for Metastatic NSCLC Patients Expressing PD-L1 Who Have Their Own PDX. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03134456	Nicht E6
(339)	NCT03138889	A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) and of NKTR-214 in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138889	Nicht E6
(340)	NCT03157089	Testing Afatinib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Lung. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03157089	Nicht E6
(341)	NCT03166254	Combination of a Personalized Therapeutic Anti-tumor Vaccine With Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03166254	Nicht E6
(342)	NCT03184571	Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03184571	Nicht E6
(343)	NCT03197467	Neoadjuvant Anti PD-1 Immunotherapy in Resectable Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197467	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(344)	NCT03217071	Pembrolizumab With and Without Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217071	Nicht E1
(345)	NCT03220477	Pembrolizumab (Immunotherapy Drug) in Combination With Guadecitabine and Mocetinostat (Epigenetic Drugs) for Patients With Advanced Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220477	Nicht E6
(346)	NCT03224871	A Pilot Study of Interlesional IL-2 and RT in Patients With NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03224871	Nicht E6
(347)	NCT03225664	BATTLE-2 Program - A Biomarker-Integrated Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03225664	Nicht E1
(348)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of ALT-803 in Combination With Pembrolizumab or Nivolumab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	Nicht E6
(349)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278	Nicht E6
(350)	NCT03233724	The Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in Combination With Oral Decitabine and Tetrahydrouridine as First-Line Therapy for Inoperable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03233724	Nicht E6
(351)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935	Nicht E6
(352)	NCT03242915	Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Doublet Chemotherapy in Patients With EGFR Mutation and ALK Positive NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) With Progressive Disease Following Prior Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03242915	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(353)	NCT03245177	Pembrolizumab in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03245177	Nicht E6
(354)	NCT03257722	Pembrolizumab + Idelalisib for Lung Cancer Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257722	Nicht E6
(355)	NCT03293680	Pembrolizumab in Elderly Patients With Advanced Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293680	Nicht E6
(356)	NCT03299088	Pembrolizumab and Trametinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and KRAS Gene Mutations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03299088	Nicht E6
(357)	NCT03302234	Study of Pembrolizumab Given With Ipilimumab or Placebo in Participants With Untreated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-598/KEYNOTE-598). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03302234	Nicht E2
(358)	NCT03307759	Sequencing of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Combination With PD-1 Blockade Using Pembrolizumab in Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03307759	Nicht E2
(359)	NCT03311672	T-Cell PET Imaging With [18F]F-AraG in Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311672	Nicht E6
(360)	NCT03322540	Pembrolizumab Plus Epacadostat vs Pembrolizumab Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-654-04/ECHO-305-04). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322540	Nicht E2
(361)	NCT03322566	Randomized Phase 2 Study of Pembrolizumab Plus Epacadostat With Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-715-05/ECHO-306-05). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322566	Nicht E3

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(362)	NCT03325166	Pembrolizumab and Magnetic Resonance Imaging With Ferumoxytol in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325166	Nicht E6
(363)	NCT03368222	Pembrolizumab and SBRT in Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368222	Nicht E6
(364)	NCT03373955	A Prospective Study of Constructing Immune Repertoire to Monitor the Therapeutic Effect in NSCLC Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03373955	Nicht E6
(365)	NCT03379441	Pembrolizumab (MK-3475) as Maintainance in Treated Patients With Unresectable Stage III NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379441	Nicht E1
(366)	NCT03380871	A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) With Pembrolizumab and Chemotherapy for Patients With Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03380871	Nicht E6
(367)	NCT03382899	Study of AM0010 With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone First-line Tx in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03382899	Nicht E2
(368)	NCT03396497	Study of LYC-55716 With Pembrolizumab in Adult Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396497	Nicht E6
(369)	NCT03411473	Study of AGEN1884 With Pembrolizumab in 1L NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03411473	Nicht E6
(370)	NCT03417882	GRN-1201 With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic PD-L1+ NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03417882	Nicht E6
(371)	NCT03425006	Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425006	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(372)	NCT03425643	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum Doublet Chemotherapy as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants With Resectable Stage IIB or IIIA Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-671/KEYNOTE-671). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425643	Nicht E1
(373)	NCT03436056	PembRolIzuMab and Stereotactic Body Radiotherapy In Metastatic Non-small-cell lunG Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03436056	Nicht E6
(374)	NCT03446911	Combining SBRT and Immunotherapy in Early Stage NSCLC Patients Planned for Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446911	Nicht E1
(375)	NCT03447678	Pembrolizumab in First Line Treatment of Advanced NSCLC Patients With PD-L1 Low Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447678	Nicht E6
(376)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With CPI-444 and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451	Nicht E2
(377)	NCT03473925	Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03473925	Nicht E1
(378)	NCT03474497	Intralesional IL-2, Hypofractionated Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497	Nicht E6
(379)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391	Nicht E2
(380)	NCT03515629	REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515629	Nicht E2

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(381)	NCT03515837	Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Tyrosine Kinase Inhibitor- (TKI)-Resistant Epidermal Growth Factor Receptor-(EGFR)-Mutated Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-789/KEYNOTE-789). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515837	Nicht E1
(382)	NCT03516981	A Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab (MK-3475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-495). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516981	Nicht E2
(383)	NCT03520686	QUILT-2.023: A Study of ALT-803, a Fusion Protein Activator of Natural Killer and T-Cells, in Combination With Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone as First-Line Treatment for Patients With Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03520686	Nicht E2
(384)	NCT03526887	Re-challenge Pembrolizumab Study as a Second or Further Line in Patients With Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03526887	Nicht E6
(385)	NCT03546361	Intratumoral Administration of CCL21-gene Modified Dendritic Cell With Intravenous Pembrolizumab for Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03546361	Nicht E6
(386)	NCT03559049	Rucaparib and Pembrolizumab for Maintenance Therapy in Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559049	Nicht E6
(387)	NCT03562871	IO102 With Pembrolizumab, With or Without Chemotherapy, as First-line Treatment of Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03562871	Nicht E3
(388)	NCT03571360	CTA Expression/Methylation and Response to Pembrolizumab of NSCLC Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03571360	Nicht E6
(389)	NCT03574220	Pembrolizumab After Lung SBRT for Medically Inoperable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574220	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(390)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590054	Nicht E6
(391)	NCT03625323	Combination Study With Soluble LAG-3 Fusion Protein Eftilagimod Alpha (IMP321) and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic NSCLC, or Recurrent PD-X Refractory NSCLC or With Recurrent or Metastatic HNSCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625323	Nicht E6
(392)	NCT03631199	Study of Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous NSCLC Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631199	Nicht E2
(393)	NCT03631706	M7824 Versus Pembrolizumab as a First-line (1L) Treatment in Participants With Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631706	Nicht E2
(394)	NCT03631784	A Trial of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799, MK-3475-799). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631784	Nicht E1
(395)	NCT03634241	Pembrolizumab in Treating Participants With Stage I-II Non-Small Cell Lung Cancer or High-Risk Pulmonary Nodules. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03634241	Nicht E1
(396)	NCT03637803	MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803	Nicht E6
(397)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03645928	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(398)	NCT03647163	Combination Therapy With Intravenous VSV-IFNß-NIS and Pembrolizumab in Refractory NSCLC and HCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647163	Nicht E6
(399)	NCT03656094	Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656094	Nicht E1
(400)	NCT03696212	Grapiprant (ARY-007) and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Post-PD-1/L1 NSCLC Adenocarcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03696212	Nicht E6
(401)	NCT03715205	Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03715205	Nicht E6
(402)	NCT03735290	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILIxadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290	Nicht E2
(403)	NCT03769129	Evaluating the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Combined With MWA for Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769129	Nicht E1
(404)	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850	Nicht E6
(405)	PER-035-17	“A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF PEMBROLIZUMAB PLUS IPILIMUMAB VS PEMBROLIZUMAB PLUS PLACEBO IN PREVIOUSLY UNTREATED, STAGE IV, METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER SUBJECTS WHOSE TUMORS ARE PD-L1 POSITIVE (TPS ≥ 50%) (KEYNOTE-598)”. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-035-17	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(406)	PER-061-14	STUDY OF PEMBROLIZUMAB (MK-3475) COMPARED TO PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPIES IN PARTICIPANTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (MK-3475-042/KEYNOTE-042). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-061-14	Nicht E2
PharmNet.Bund			
(407)	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(408)	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(409)	2014-005614-29	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembrolizumab plus placebo in subjects with previously treated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer - Eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studie der Phase 2 zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von CC-486 (orales Azacitidin) in Kombination mit Pembrolizumab (MK-3475) im Vergleich zu Pembrolizumab plus Placebo bei Studienteilnehmern mit zuvor behandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastatischem nichtkleinzelligen Lungenkrebs.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(410)	2015-000575-27	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(411)	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC) - Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase II Studie zur Untersuchung einer Erhaltungstherapie durch Pembrolizumab nach einer platinbasierten Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierten, nicht-kleinzelligen Plattenepithelkarzinom der Lunge. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(412)	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(413)	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(414)	2016-004309-15	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial of Pembrolizumab (MK 3475/SCH900475) in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) for the First-line Treatment of Subjects with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-604). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(415)	2016-004364-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumors are PD-L1 Positive (TPS >= 50%) (KEYNOTE-598). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(416)	2017-000105-20	Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer - Neoadjuvante anti-PD-1 Immuntherapie bei operablem nichtkleinzelligenLungenkrebs. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(417)	2017-001810-27	A Randomized Phase 3 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) Alone or with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(418)	2017-001832-21	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/-Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage IIB or IIIA Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-671). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(419)	2017-001841-28	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing High Levels of PD-L1. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(420)	2017-004188-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Tabelle 4-301: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥50 %

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge
Clinicaltrials.gov	174	174 (Laufende Nr. 421 - 594)	0
EU-CTR	40	40 (Laufende Nr. 595 - 634)	0
WHO-ICTRP	197	197 (Laufende Nr. 635 - 831)	0
PharmNet.Bund	15	15 (Laufende Nr. 832-846)	0
Summe	Σ = 426	Σ = 426	Σ = 0

Tabelle 4-302: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥50 %

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
Clinicaltrials.gov			
(421)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295827	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(422)	NCT01840579	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Advanced Solid Tumors and Pembrolizumab Combination Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer/ Extensive-disease Small Cell Lung Cancer (MK-3475-011/KEYNOTE-011). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840579	Nicht E6
(423)	NCT01905657	Study of Two Doses of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Docetaxel in Previously Treated Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-010/KEYNOTE-010). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905657	Nicht E1
(424)	NCT02007070	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-025/KEYNOTE-025). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007070	Nicht E6
(425)	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449	Nicht E6
(426)	NCT02039674	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039674	Nicht E2
(427)	NCT02043665	CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665	Nicht E6
(428)	NCT02079636	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02079636	Nicht E6
(429)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085070	Nicht E6
(430)	NCT02122861	Phase 1 Study of Intradermal LV305 in Patients With Locally Advanced, Relapsed or Metastatic Cancer Expressing NY-ESO-1. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122861	Nicht E6
(431)	NCT02142738	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142738	Nicht E2

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(432)	NCT02220894	Study of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Platinum-based Chemotherapy for Participants With PD-L1-positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220894	Nicht E2
(433)	NCT02316002	Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316002	Nicht E6
(434)	NCT02343952	Consolidation Pembrolizumab Following Chemoradiation in Patients With Inoperable/Unresectable Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343952	Nicht E6
(435)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	Nicht E6
(436)	NCT02364609	Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364609	Nicht E6
(437)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376699	Nicht E6
(438)	NCT02382406	Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382406	Nicht E6
(439)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248	Nicht E6
(440)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Sterotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407171	Nicht E6
(441)	NCT02422381	MK-3475 and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422381	Nicht E6
(442)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(443)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136	Nicht E6
(444)	NCT02439450	A Study of Combination Therapies With Viagenpumatucel-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439450	Nicht E6
(445)	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324	Nicht E6
(446)	NCT02444741	MK-3475 and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444741	Nicht E2
(447)	NCT02448303	Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448303	Nicht E1
(448)	NCT02451930	A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451930	Nicht E6
(449)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452424	Nicht E6
(450)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213	Nicht E6
(451)	NCT02492568	Pembrolizumab After SBRT Versus Pembrolizumab Alone in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492568	Nicht E1
(452)	NCT02504372	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Placebo for Participants With Non-small Cell Lung Cancer After Resection With or Without Standard Adjuvant Therapy (MK-3475-091/KEYNOTE-091). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504372	Nicht E1
(453)	NCT02511184	Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511184	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(454)	NCT02523469	ALT-803 Plus Nivolumab in Patients With Pretreated, Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523469	Nicht E6
(455)	NCT02546986	Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546986	Nicht E1
(456)	NCT02563548	Phase 1b Open-Label Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563548	Nicht E6
(457)	NCT02564380	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564380	Nicht E1
(458)	NCT02574598	MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574598	Nicht E1
(459)	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575404	Nicht E6
(460)	NCT02578680	Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578680	Nicht E3
(461)	NCT02581943	Effect of Pembrolizumab With or Without Carboplatin and Paclitaxel on Immune Response in Patients With Recurrent or Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581943	Nicht E2
(462)	NCT02591615	Optimal Sequencing of Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in First-Line NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591615	Nicht E2
(463)	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595866	Nicht E6
(464)	NCT02621398	Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-IIIB Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621398	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(465)	NCT02638090	Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638090	Nicht E2
(466)	NCT02658097	A Randomized Two Arm Phase II Trial of Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658097	Nicht E2
(467)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661100	Nicht E6
(468)	NCT02666105	Exemestane in Post-Menopausal Women With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666105	Nicht E6
(469)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681549	Nicht E6
(470)	NCT02684461	Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684461	Nicht E2
(471)	NCT02705820	Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With NSCLC After First Line Platinum Doublet Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02705820	Nicht E6
(472)	NCT02706626	Trial of Brigatinib After Treatment With Next-Generation ALK Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706626	Nicht E6
(473)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710396	Nicht E6
(474)	NCT02713529	Safety and Efficacy Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713529	Nicht E6
(475)	NCT02733159	Pembrolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and a Performance Status 2. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733159	Nicht E6
(476)	NCT02733250	Pembrolizumab With Nab-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733250	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(477)	NCT02758587	Study of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758587	Nicht E6
(478)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760225	Nicht E6
(479)	NCT02775435	A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775435	Nicht E1
(480)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751	Nicht E6
(481)	NCT02818920	Neoadjuvant Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818920	Nicht E6
(482)	NCT02824965	Pembrolizumab + CVA21 in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824965	Nicht E6
(483)	NCT02835690	Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Non-Small-Cell Lung Cancer (MK-3475-032/KEYNOTE-032). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02835690	Nicht E2
(484)	NCT02840994	A Trial of CV301 in Combination With Anti-PD-1 Therapy in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840994	Nicht E6
(485)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858869	Nicht E6
(486)	NCT02862457	Study of Epacadostat (INCB024360) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) With Chemotherapy and Pembrolizumab Without Chemotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-434). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862457	Nicht E6
(487)	NCT02864394	Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Participants Previously Treated for Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-033). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864394	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(488)	NCT02879760	Oncolytic MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879760	Nicht E6
(489)	NCT02879994	Pembrolizumab in Treating Patients With EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879994	Nicht E6
(490)	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914	Nicht E6
(491)	NCT02909452	Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909452	Nicht E2
(492)	NCT02938624	Anti PD-1 Neo-adjuvant Treatment for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938624	Nicht E6
(493)	NCT02949843	Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949843	Nicht E6
(494)	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989	Nicht E6
(495)	NCT02955758	Pembrolizumab in Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955758	Nicht E6
(496)	NCT02959437	Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959437	Nicht E6
(497)	NCT02963610	Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963610	Nicht E6
(498)	NCT02987998	Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987998	Nicht E6
(499)	NCT02994576	Atezolizumab as Induction Therapy in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994576	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(500)	NCT02998567	Combination Study of Guadecitabine and Pembrolizumab.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998567	Nicht E6
(501)	NCT03003468	Pembrolizumab + Imprime PGG for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on First-Line Therapy: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-017. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003468	Nicht E6
(502)	NCT03004183	SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004183	Nicht E6
(503)	NCT03006887	Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887	Nicht E6
(504)	NCT03014648	Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014648	Nicht E6
(505)	NCT03035890	Hypofractionated Radiation Therapy to Improve Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035890	Nicht E6
(506)	NCT03049618	Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049618	Nicht E6
(507)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060	Nicht E6
(508)	NCT03053856	Adjuvant Pembrolizumab in N2 Positive Non-small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053856	Nicht E6
(509)	NCT03065764	89Zr-labeled Pembrolizumab in Patients With Non-small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065764	Nicht E6
(510)	NCT03083808	Phase II Trial of Continuation Therapy in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083808	Nicht E6
(511)	NCT03085914	A Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085914	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(512)	NCT03087760	Trial of Consolidation Pembrolizumab After Concurrent Chemotherapy and Proton Reirradiation for Thoracic Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087760	Nicht E6
(513)	NCT03134456	Pembrolizumab for Metastatic NSCLC Patients Expressing PD-L1 Who Have Their Own PDX. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03134456	Nicht E6
(514)	NCT03138889	A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) and of NKTR-214 in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138889	Nicht E6
(515)	NCT03157089	Testing Afatinib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Lung. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157089	Nicht E6
(516)	NCT03166254	Combination of a Personalized Therapeutic Anti-tumor Vaccine With Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166254	Nicht E6
(517)	NCT03176173	Radical-Dose Image Guided Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Undergoing Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03176173	Nicht E6
(518)	NCT03184571	Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184571	Nicht E6
(519)	NCT03197467	Neoadjuvant Anti PD-1 Immunotherapy in Resectable Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197467	Nicht E6
(520)	NCT03217071	Pembrolizumab With and Without Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217071	Nicht E1
(521)	NCT03220477	Pembrolizumab (Immunotherapy Drug) in Combination With Guadecitabine and Mocetinostat (Epigenetic Drugs) for Patients With Advanced Lung Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220477	Nicht E6
(522)	NCT03224871	A Pilot Study of Interlesional IL-2 and RT in Patients With NSCLC.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224871	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(523)	NCT03225664	BATTLE-2 Program - A Biomarker-Integrated Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225664	Nicht E1
(524)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of ALT-803 in Combination With Pembrolizumab or Nivolumab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	Nicht E6
(525)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278	Nicht E6
(526)	NCT03233724	The Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in Combination With Oral Decitabine and Tetrahydrouridine as First-Line Therapy for Inoperable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233724	Nicht E6
(527)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E6
(528)	NCT03242915	Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Doublet Chemotherapy in Patients With EGFR Mutation and ALK Positive NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) With Progressive Disease Following Prior Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03242915	Nicht E6
(529)	NCT03245177	Pembrolizumab in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245177	Nicht E6
(530)	NCT03257722	Pembrolizumab + Idelalisib for Lung Cancer Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257722	Nicht E6
(531)	NCT03259867	Combination of TATE and PD-1 Inhibitor in Liver Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259867	Nicht E6
(532)	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E6
(533)	NCT03293680	Pembrolizumab in Elderly Patients With Advanced Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03293680	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(534)	NCT03299088	Pembrolizumab and Trametinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and KRAS Gene Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299088	Nicht E6
(535)	NCT03302234	Study of Pembrolizumab Given With Ipilimumab or Placebo in Participants With Untreated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-598/KEYNOTE-598). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03302234	Nicht E2
(536)	NCT03307759	Sequencing of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Combination With PD-1 Blockade Using Pembrolizumab in Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03307759	Nicht E2
(537)	NCT03307785	Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03307785	Nicht E6
(538)	NCT03311672	T-Cell PET Imaging With [18F]F-AraG in Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311672	Nicht E6
(539)	NCT03313804	Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313804	Nicht E6
(540)	NCT03322540	Pembrolizumab Plus Epacadostat vs Pembrolizumab Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-654-04/ECHO-305-04). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322540	Nicht E2
(541)	NCT03322566	Randomized Phase 2 Study of Pembrolizumab Plus Epacadostat With Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-715-05/ECHO-306-05). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322566	Nicht E3
(542)	NCT03325166	Pembrolizumab and Magnetic Resonance Imaging With Ferumoxytol in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325166	Nicht E6
(543)	NCT03360630	Anti-PD-1 Alone or Combined With Autologous Cell Therapy in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360630	Nicht E2
(544)	NCT03361228	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epacadostat, With or Without Pembrolizumab, in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361228	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(545)	NCT03368222	Pembrolizumab and SBRT in Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368222	Nicht E6
(546)	NCT03371992	Pilot Study of Nilogen 3D-EX and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 or Anti-PDL1 in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371992	Nicht E6
(547)	NCT03373955	A Prospective Study of Constructing Immune Repertoire to Monitor the Therapeutic Effect in NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373955	Nicht E6
(548)	NCT03379441	Pembrolizumab (MK-3475) as Maintainance in Treated Patients With Unresectable Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379441	Nicht E1
(549)	NCT03380871	A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) With Pembrolizumab and Chemotherapy for Patients With Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380871	Nicht E6
(550)	NCT03382899	Study of AM0010 With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone First-line Tx in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382899	Nicht E2
(551)	NCT03396497	Study of LYC-55716 With Pembrolizumab in Adult Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396497	Nicht E6
(552)	NCT03411473	Study of AGEN1884 With Pembrolizumab in 1L NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03411473	Nicht E6
(553)	NCT03417882	GRN-1201 With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic PD-L1+ NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417882	Nicht E6
(554)	NCT03425006	Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425006	Nicht E6
(555)	NCT03425643	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum Doublet Chemotherapy as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants With Resectable Stage IIB or IIIA Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-671/KEYNOTE-671). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425643	Nicht E1
(556)	NCT03436056	PembRolIzuMab and Stereotactic Body Radiotherapy In Metastatic Non-small-cell lunG Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436056	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(557)	NCT03446911	Combining SBRT and Immunotherapy in Early Stage NSCLC Patients Planned for Surgery. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446911	Nicht E1
(558)	NCT03447678	Pembrolizumab in First Line Treatment of Advanced NSCLC Patients With PD-L1 Low Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447678	Nicht E6
(559)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With CPI-444 and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451	Nicht E2
(560)	NCT03473925	Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473925	Nicht E2
(561)	NCT03474497	Intralesional IL-2, Hypofractionated Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497	Nicht E6
(562)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391	Nicht E2
(563)	NCT03515629	REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515629	Nicht E2
(564)	NCT03515837	Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Tyrosine Kinase Inhibitor- (TKI)-Resistant Epidermal Growth Factor Receptor- (EGFR)-Mutated Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-789/KEYNOTE-789). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515837	Nicht E1
(565)	NCT03516981	A Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab (MK-3475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-495). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516981	Nicht E2
(566)	NCT03520686	QUILT-2.023: A Study of ALT-803, a Fusion Protein Activator of Natural Killer and T-Cells, in Combination With Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone as First-Line Treatment for Patients With Metastatic NSCLC.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520686	Nicht E2

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(567)	NCT03523702	The Selective Personalized Radio-Immunotherapy for Locally Advanced NSCLC Trial.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523702	Nicht E6
(568)	NCT03525782	Anti-MUC1 CAR T Cells and PD-1 Knockout Engineered T Cells for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525782	Nicht E2
(569)	NCT03526887	Re-challenge Pembrolizumab Study as a Second or Further Line in Patients With Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526887	Nicht E6
(570)	NCT03546361	Intratumoral Administration of CCL21-gene Modified Dendritic Cell With Intravenous Pembrolizumab for Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546361	Nicht E6
(571)	NCT03559049	Rucaparib and Pembrolizumab for Maintenance Therapy in Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559049	Nicht E6
(572)	NCT03562871	IO102 With Pembrolizumab, With or Without Chemotherapy, as First-line Treatment of Metastatic NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03562871	Nicht E3
(573)	NCT03571360	CTA Expression/Methylation and Response to Pembrolizumab of NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571360	Nicht E6
(574)	NCT03574220	Pembrolizumab After Lung SBRT for Medically Inoperable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574220	Nicht E6
(575)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590054	Nicht E6
(576)	NCT03625323	Combination Study With Soluble LAG-3 Fusion Protein Eftilagimod Alpha (IMP321) and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic NSCLC, or Recurrent PD-X Refractory NSCLC or With Recurrent or Metastatic HNSCC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625323	Nicht E6
(577)	NCT03631199	Study of Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous NSCLC Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631199	Nicht E2

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(578)	NCT03631706	M7824 Versus Pembrolizumab as a First-line (1L) Treatment in Participants With Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631706	Nicht E2
(579)	NCT03631784	A Trial of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799, MK-3475-799).. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631784	Nicht E1
(580)	NCT03634241	Pembrolizumab in Treating Participants With Stage I-II Non-Small Cell Lung Cancer or High-Risk Pulmonary Nodules. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634241	Nicht E1
(581)	NCT03637803	MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803	Nicht E6
(582)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645928	Nicht E6
(583)	NCT03647163	Combination Therapy With Intravenous VSV-IFNβ-NIS and Pembrolizumab in Refractory NSCLC and HCC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647163	Nicht E6
(584)	NCT03656094	Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656094	Nicht E1
(585)	NCT03664024	Biomarkers of Response to Pembrolizumab Combined With Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782, MK-3475-782). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03664024	Nicht E6
(586)	NCT03674567	Dose Escalation and Expansion Study of FLX475 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674567	Nicht E6
(587)	NCT03696212	Grapiprant (ARY-007) and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Post-PD-1/L1 NSCLC Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696212	Nicht E6
(588)	NCT03709706	Pilot Immunotherapy With Autologous T-cells Specific for New York Esophageal Antigen-1 (NY-ESO-1)/ Cancer-testis Antigen-2 (LAGE-1a)-Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Either Alone or in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709706	Nicht E2

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(589)	NCT03715205	Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715205	Nicht E6
(590)	NCT03735290	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILIxadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735290	Nicht E2
(591)	NCT03769129	Evaluating the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Combined With MWA for Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769129	Nicht E2
(592)	NCT03774732	PD-(L)1 Inhibitors With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774732	Nicht E2
(593)	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850	Nicht E6
(594)	NCT03793179	Firstline Pembrolizumab With or Without Pemetrexed and Carboplatin in Treating Patients With Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793179	Nicht E7
EU-CTR			
(595)	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19	Nicht E1
(596)	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25	Nicht E1
(597)	2014-001473-14	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metast.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(598)	2014-003673-42	SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42	Nicht E1
(599)	2014-005118-49	Randomized Phase II, 2-arm study of Pembrolizumab after high dose radiation (SBRT) versus Pembrolizumab alone in patients with advanced non-small cell lung cancer. Acronym: PEMBRO-RT study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005118-49	Nicht E1
(600)	2014-005614-29	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembroliz.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005614-29	Nicht E2
(601)	2015-000575-27	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000575-27	Nicht E1
(602)	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lun.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001123-22	Nicht E1
(603)	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41	Nicht E6
(604)	2015-002241-55	A phase II trial of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer and a performance status of 2. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002241-55	Nicht E6
(605)	2015-003694-15	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KE.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15	Nicht E3

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(606)	2015-004260-10	89Zirconium-labeled pembrolizumab as predictive imaging biomarker of response and toxicity in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer – a feasibility study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004260-10	Nicht E6
(607)	2015-005156-94	Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94	Nicht E6
(608)	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cance.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000229-38	Nicht E1
(609)	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001080-36	Nicht E6
(610)	2016-002718-32	A Phase III Randomized, Open-Label Clinical Trial of BBI-608 plus Weekly Paclitaxel versus Weekly Paclitaxel Alone in Patients with Advanced, Previously Treated, Non-Squamous Non-Small Cell Lung Ca.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002718-32	Nicht E2
(611)	2016-003609-32	A Phase II Multi Center Study of BGB324 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003609-32	Nicht E6
(612)	2016-003819-36	Combining SBRT and pembrolizumab in early stage non-small cellular lungcancer patients planned for surgery: exploring safety and immunological proof of principle.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003819-36	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(613)	2016-004289-25	A Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced S.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25	Nicht E6
(614)	2016-004353-32	Survival, quality of life and self-reported outcomes of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), treated with pembrolizumab (MK-3475) in the first line setting. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004353-32	Nicht E6
(615)	2016-004364-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004364-20	Nicht E1
(616)	2016-004678-16	A Phase ½, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16	Nicht E6
(617)	2016-005042-37	A phase II, open label, non-randomised study of afatinib in combination with pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the lung. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005042-37	Nicht E6
(618)	2017-000105-20	Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000105-20	Nicht E6
(619)	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	Nicht E6
(620)	2017-001041-27	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001041-27	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(621)	2017-001111-36	An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36	Nicht E6
(622)	2017-001810-27	A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Pl.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001810-27	Nicht E3
(623)	2017-001832-21	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/-Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage IIB or IIIA Non-small .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001832-21	Nicht E1
(624)	2017-001841-28	A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Ce.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001841-28	Nicht E2
(625)	2017-002474-39	An open labelled first human dose phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO immunotherapy in patients with locally advanced or me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39	Nicht E6
(626)	2017-003134-85	A Phase 2 Precision Oncology Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab- (MK-3475, SCH 900475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-495; KeyImPaCT). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003134-85	Nicht E6
(627)	2017-003947-39	A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challange as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(628)	2017-004188-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004188-11	Nicht E1
(629)	2018-000139-28	An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination with Pembrolizumab, with or without Chemotherapy, as First-line Treatment for Patients wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000139-28	Nicht E2
(630)	2018-000714-37	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Platinum Doublet Chemotherapy and Radiotherapy for Participants with Unresectable, Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung Canc.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000714-37	Nicht E6
(631)	2018-001316-29	A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001316-29	Nicht E1
(632)	2018-001517-32	A Phase II, Multicenter, Randomized, Open- Label, Controlled Study of M7824 versus Pembrolizumab as a First-line Treatment in Patients with PD-L1 Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001517-32	Nicht E2
(633)	2018-001547-32	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first lin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001547-32	Nicht E2
(634)	2018-002598-22	A Phase II Trial to Investigate Genetic Markers of Response to Pembrolizumab (MK-3475, SCH 900475) Combined with Chemotherapy as a First-line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002598-22	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
WHO-ICTRP			
(635)	ACTRN12617001061325	Study To assess the safety and tolerability of AGEN1884 administered in combination with pembrolizumab as a first-line treatment of subjects with metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001061325	Nicht E6
(636)	EUCTR2012-004391-19-CZ	MK-3475 vs. Docetaxel in Second-Line Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004391-19-CZ	Nicht E1
(637)	EUCTR2014-001473-14-SE	OS Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. SOC in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic NSCLC (Keynote 042). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001473-14-SE	Nicht E1
(638)	EUCTR2014-005118-49-NL	Pembrolizumab after high dose radiation versus Pembrolizumab alone in patients with non-small cell lung cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005118-49-NL	Nicht E1
(639)	EUCTR2014-005614-29-DE	A clinical trial to evaluate if CC-486 plus pembrolizumab works and is safe in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer who have previously received platinum containing treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005614-29-DE	Nicht E2
(640)	EUCTR2015-000575-27-IE	Immunotherapeutic treatment with Pembrolizumab (antibody) in patients with early stage non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000575-27-IE	Nicht E1
(641)	EUCTR2015-001123-22-DE	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001123-22-DE	Nicht E1
(642)	EUCTR2015-002241-55-GB	A phase II trial of MK-3475 in patients with non-small cell lung cancer with a performance status of 2. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002241-55-GB	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(643)	EUCTR2015-004260-10-NL	89Zirconium-labeled pembrolizumab in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer – a feasibility study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004260-10-NL	Nicht E6
(644)	EUCTR2015-005156-94-BE	Study of Abemaciclib with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE	Nicht E6
(645)	EUCTR2016-000229-38-DE	Phase III study of carboplatin and paclitaxel or nano particle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) with or without pembrolizumab in first line metastatic squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000229-38-DE	Nicht E1
(646)	EUCTR2016-001080-36-BE	Safety Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001080-36-BE	Nicht E6
(647)	EUCTR2016-003819-36-NL	Combining radiotherapy and immunotherapy in early stage non-small-cell lung cancer patients: exploring safety and immunological proof of principle. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003819-36-NL	Nicht E1
(648)	EUCTR2016-004289-25-ES	A Phase ½ Study of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat Advanced Solid Tumors including Lung and Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-ES	Nicht E6
(649)	EUCTR2016-004289-25-GB	A Phase ½ Study of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat Advanced Solid Tumors including Lung and Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-GB	Nicht E6
(650)	EUCTR2016-004353-32-ES	Pembrolizumab (MK-3475) in elderly patients with non-small cell lung cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004353-32-ES	Nicht E6
(651)	EUCTR2016-004364-20-DE	Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-DE	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(652)	EUCTR2016-004364-20-HU	Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-HU	Nicht E1
(653)	EUCTR2016-004364-20-IE	Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-IE	Nicht E1
(654)	EUCTR2017-000105-20-DE	Administration of an anti-cancer therapy, which is based on release of brakes in the natural immune response, in patients which are planned to subsequently undergo surgery for removal of their non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000105-20-DE	Nicht E6
(655)	EUCTR2017-000300-26-ES	Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES	Nicht E6
(656)	EUCTR2017-000689-30-AT	Expression/DNA methylation of cancer testis antigens may predict response to pembrolizumab in pretreated NSCLC patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000689-30-AT	Nicht E6
(657)	EUCTR2017-001041-27-LT	A study of REGN2810 (Cemiplimab, Anti-PD-1 Antibody), Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody), and Platinum-based Doublet Chemotherapy versus pembrolizumab in patients with lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001041-27-LT	Nicht E1
(658)	EUCTR2017-001041-27-NL	A study of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody), and Platinum-based Doublet Chemotherapy versus pembrolizumab in patients with lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001041-27-NL	Nicht E1
(659)	EUCTR2017-001810-27-DE	Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-DE	Nicht E3
(660)	EUCTR2017-001810-27-ES	Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-ES	Nicht E3

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(661)	EUCTR2017-001810-27-FR	Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-FR	Nicht E3
(662)	EUCTR2017-001810-27-HU	Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-HU	Nicht E3
(663)	EUCTR2017-001810-27-IE	Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-IE	Nicht E3
(664)	EUCTR2017-001832-21-ES	Chemo +/- Pembrolizumab (MK-3475) as Perioperative Therapy for Resectable Stage IIB or IIIA NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001832-21-ES	Nicht E1
(665)	EUCTR2017-001841-28-DK	Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-DK	Nicht E2
(666)	EUCTR2017-001841-28-EE	Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-EE	Nicht E2
(667)	EUCTR2017-001841-28-ES	Phase 3 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-ES	Nicht E2
(668)	EUCTR2017-001841-28-IT	Phase 3 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-IT	Nicht E2
(669)	EUCTR2017-001841-28-PL	Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-PL	Nicht E2
(670)	EUCTR2017-003947-39-ES	Study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challange in patients with advanced non - small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003947-39-ES	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(671)	EUCTR2017-004188-11-SE	Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-Squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004188-11-SE	Nicht E1
(672)	EUCTR2018-000139-28-ES	A study investigating the use of IO102 in combination with pembrolizumab, with or without chemotherapy, for patients with metastatic non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000139-28-ES	Nicht E2
(673)	EUCTR2018-000714-37-ES	Phase 2 Trial of Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000714-37-ES	Nicht E6
(674)	EUCTR2018-002598-22-ES	Biomarkers of Response to Pembrolizumab Combined with Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote-782). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002598-22-ES	Nicht E6
(675)	ISRCTN14634058	PARIS-Pembrolizumab in combination with radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14634058	Nicht E6
(676)	JPRN-JapicCTI-163371	An Open Label Multicenter Phase 1b Study with Expansion Cohorts to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Necitumumab with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Non Small Cell Lung Cancer and Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (I4X-MC-JFCQ). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163371	Nicht E1
(677)	JPRN-JapicCTI-184197	REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184197	Nicht E2
(678)	JPRN-UMIN000026258	Accompanying research of Phase II study for efficacy and safety of pembrolizumab for the cytotoxic chemotherapy unfit previously untreated patients highly expressing PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer (1888). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026258	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(679)	JPRN-UMIN000026259	Phase II study for efficacy and safety of pembrolizumab for chemotherapy unfit previously untreated patients highly expressing PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026259	Nicht E6
(680)	JPRN-UMIN000026730	Usefulness of FDG-PET/CT to predict the response after pembrolizumab in patients with PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026730	Nicht E6
(681)	JPRN-UMIN000026793	Prospective observational study of biomarkers to predict efficacy after Pembrolizumab in patients with PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026793	Nicht E6
(682)	JPRN-UMIN000029601	Safety and efficacy of pembrolizumab as first-line treatment in non-small cell lung cancer patients with poor performance status: a pilot study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029601	Nicht E6
(683)	JPRN-UMIN000029602	Safety and efficacy of pembrolizumab as first-line treatment in elderly patients with non-small cell lung cancer: a pilot study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029602	Nicht E6
(684)	JPRN-UMIN000030782	Phase II study for efficacy and safety of pembrolizumab for the cytotoxic chemotherapy unfit previously treated PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030782	Nicht E6
(685)	JPRN-UMIN000030955	Pembrolizumab as first-line therapy in poor performance status patients with advanced non-small-cell lung cancer highly expressing PD-L1: an open-label, single arm, multicenter, phase II study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030955	Nicht E6
(686)	JPRN-UMIN000032470	Malutiple-institutional observational surveillance of Pembrolizumab as a first line treatment for non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032470	Nicht E6
(687)	JPRN-UMIN000034302	Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(688)	JPRN-UMIN000034757	Phase II trial of pembrolizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression in patients with poor performance status 1801. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034757	Nicht E6
(689)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01295827	Nicht E2
(690)	NCT01840579	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Advanced Solid Tumors and Pembrolizumab Combination Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer/ Extensive-disease Small Cell Lung Cancer (MK-3475-011/KEYNOTE-011). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01840579	Nicht E6
(691)	NCT02007070	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-025/KEYNOTE-025). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02007070	Nicht E6
(692)	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449	Nicht E6
(693)	NCT02039674	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02039674	Nicht E2
(694)	NCT02043665	CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043665	Nicht E6
(695)	NCT02079636	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02079636	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(696)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02085070	Nicht E6
(697)	NCT02316002	Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02316002	Nicht E6
(698)	NCT02343952	Consolidation Pembrolizumab Following Chemoradiation in Patients With Inoperable/Unresectable Stage III NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343952	Nicht E6
(699)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955	Nicht E6
(700)	NCT02364609	Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364609	Nicht E6
(701)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376699	Nicht E6
(702)	NCT02382406	Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02382406	Nicht E6
(703)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Sterotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407171	Nicht E6
(704)	NCT02422381	MK-3475 and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422381	Nicht E6
(705)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(706)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136	Nicht E6
(707)	NCT02439450	A Study of Combination Therapies With Viagenpumatucel-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02439450	Nicht E6
(708)	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443324	Nicht E6
(709)	NCT02444741	MK-3475 and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02444741	Nicht E2
(710)	NCT02448303	Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448303	Nicht E1
(711)	NCT02451930	A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451930	Nicht E6
(712)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424	Nicht E6
(713)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475213	Nicht E6
(714)	NCT02492568	Pembrolizumab After SBRT Versus Pembrolizumab Alone in Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02492568	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(715)	NCT02511184	Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02511184	Nicht E6
(716)	NCT02546986	Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02546986	Nicht E1
(717)	NCT02563548	Phase 1b Open-Label Study of PEGPH20 With Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563548	Nicht E6
(718)	NCT02564380	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564380	Nicht E1
(719)	NCT02574598	MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02574598	Nicht E1
(720)	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575404	Nicht E6
(721)	NCT02578680	Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578680	Nicht E3
(722)	NCT02581943	Effect of Pembrolizumab With or Without Carboplatin and Paclitaxel on Immune Response in Patients With Recurrent or Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581943	Nicht E2
(723)	NCT02591615	Optimal Sequencing of Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in First-Line NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591615	Nicht E2

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(724)	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595866	Nicht E6
(725)	NCT02621398	Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-IIIB Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621398	Nicht E6
(726)	NCT02638090	Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638090	Nicht E2
(727)	NCT02658097	A Randomized Two Arm Phase II Trial of Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658097	Nicht E2
(728)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100	Nicht E6
(729)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681549	Nicht E6
(730)	NCT02684461	Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684461	Nicht E2
(731)	NCT02705820	Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With NSCLC After First Line Platinum Doublet Chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02705820	Nicht E6
(732)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02710396	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(733)	NCT02733159	Pembrolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and a Performance Status 2. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733159	Nicht E6
(734)	NCT02733250	Pembrolizumab With Nab-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733250	Nicht E6
(735)	NCT02758587	Study of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758587	Nicht E6
(736)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760225	Nicht E6
(737)	NCT02775435	A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775435	Nicht E1
(738)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751	Nicht E6
(739)	NCT02818920	Neoadjuvant Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818920	Nicht E6
(740)	NCT02824965	Pembrolizumab + CVA21 in Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824965	Nicht E6
(741)	NCT02835690	Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Non-Small-Cell Lung Cancer (MK-3475-032/KEYNOTE-032). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02835690	Nicht E2
(742)	NCT02840994	A Trial of CV301 in Combination With Anti-PD-1 Therapy in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02840994	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(743)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858869	Nicht E6
(744)	NCT02862457	Study of Epacadostat (INCB024360) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) With Chemotherapy and Pembrolizumab Without Chemotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-434). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02862457	Nicht E6
(745)	NCT02879760	Oncolytic MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879760	Nicht E6
(746)	NCT02879994	Pembrolizumab in Treating Patients With EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879994	Nicht E6
(747)	NCT02909452	Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02909452	Nicht E2
(748)	NCT02938624	Anti PD-1 Neo-adjuvant Treatment for NSCLC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938624	Nicht E6
(749)	NCT02949843	Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949843	Nicht E6
(750)	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989	Nicht E6
(751)	NCT02955758	Pembrolizumab in Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955758	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(752)	NCT02959437	Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959437	Nicht E6
(753)	NCT02963610	Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963610	Nicht E6
(754)	NCT02987998	Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987998	Nicht E6
(755)	NCT03003468	Pembrolizumab + Imprime PGG for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on First-Line Therapy: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-017. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03003468	Nicht E6
(756)	NCT03004183	SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004183	Nicht E6
(757)	NCT03049618	Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03049618	Nicht E6
(758)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060	Nicht E6
(759)	NCT03053856	Adjuvant Pembrolizumab in N2 Positive Non-small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03053856	Nicht E6
(760)	NCT03065764	89Zr-labeled Pembrolizumab in Patients With Non-small-cell Lung Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065764	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(761)	NCT03083808	Phase II Trial of Continuation Therapy in Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03083808	Nicht E6
(762)	NCT03087760	Trial of Consolidation Pembrolizumab After Concurrent Chemotherapy and Proton Reirradiation for Thoracic Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03087760	Nicht E6
(763)	NCT03134456	Pembrolizumab for Metastatic NSCLC Patients Expressing PD-L1 Who Have Their Own PDX. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03134456	Nicht E6
(764)	NCT03138889	A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) and of NKTR-214 in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138889	Nicht E6
(765)	NCT03157089	Testing Afatinib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Lung. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03157089	Nicht E6
(766)	NCT03166254	Combination of a Personalized Therapeutic Anti-tumor Vaccine With Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03166254	Nicht E6
(767)	NCT03184571	Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03184571	Nicht E6
(768)	NCT03197467	Neoadjuvant Anti PD-1 Immunotherapy in Resectable Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197467	Nicht E6
(769)	NCT03217071	Pembrolizumab With and Without Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217071	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(770)	NCT03220477	Pembrolizumab (Immunotherapy Drug) in Combination With Guadecitabine and Mocetinostat (Epigenetic Drugs) for Patients With Advanced Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220477	Nicht E6
(771)	NCT03224871	A Pilot Study of Interlesional IL-2 and RT in Patients With NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03224871	Nicht E6
(772)	NCT03225664	BATTLE-2 Program - A Biomarker-Integrated Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03225664	Nicht E1
(773)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of ALT-803 in Combination With Pembrolizumab or Nivolumab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	Nicht E6
(774)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278	Nicht E6
(775)	NCT03233724	The Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in Combination With Oral Decitabine and Tetrahydrouridine as First-Line Therapy for Inoperable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03233724	Nicht E6
(776)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935	Nicht E6
(777)	NCT03242915	Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Doublet Chemotherapy in Patients With EGFR Mutation and ALK Positive NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) With Progressive Disease Following Prior Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03242915	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(778)	NCT03245177	Pembrolizumab in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03245177	Nicht E6
(779)	NCT03257722	Pembrolizumab + Idelalisib for Lung Cancer Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257722	Nicht E6
(780)	NCT03293680	Pembrolizumab in Elderly Patients With Advanced Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293680	Nicht E6
(781)	NCT03299088	Pembrolizumab and Trametinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and KRAS Gene Mutations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03299088	Nicht E6
(782)	NCT03302234	Study of Pembrolizumab Given With Ipilimumab or Placebo in Participants With Untreated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-598/KEYNOTE-598). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03302234	Nicht E2
(783)	NCT03307759	Sequencing of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Combination With PD-1 Blockade Using Pembrolizumab in Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03307759	Nicht E2
(784)	NCT03311672	T-Cell PET Imaging With [18F]F-AraG in Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311672	Nicht E6
(785)	NCT03322540	Pembrolizumab Plus Epacadostat vs Pembrolizumab Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-654-04/ECHO-305-04). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322540	Nicht E2
(786)	NCT03322566	Randomized Phase 2 Study of Pembrolizumab Plus Epacadostat With Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-715-05/ECHO-306-05). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322566	Nicht E3

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(787)	NCT03325166	Pembrolizumab and Magnetic Resonance Imaging With Ferumoxytol in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325166	Nicht E6
(788)	NCT03368222	Pembrolizumab and SBRT in Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368222	Nicht E6
(789)	NCT03373955	A Prospective Study of Constructing Immune Repertoire to Monitor the Therapeutic Effect in NSCLC Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03373955	Nicht E6
(790)	NCT03379441	Pembrolizumab (MK-3475) as Maintainance in Treated Patients With Unresectable Stage III NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379441	Nicht E1
(791)	NCT03380871	A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) With Pembrolizumab and Chemotherapy for Patients With Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03380871	Nicht E6
(792)	NCT03382899	Study of AM0010 With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone First-line Tx in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03382899	Nicht E2
(793)	NCT03396497	Study of LYC-55716 With Pembrolizumab in Adult Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396497	Nicht E6
(794)	NCT03411473	Study of AGEN1884 With Pembrolizumab in 1L NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03411473	Nicht E6
(795)	NCT03417882	GRN-1201 With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic PD-L1+ NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03417882	Nicht E6
(796)	NCT03425006	Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425006	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(797)	NCT03425643	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum Doublet Chemotherapy as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants With Resectable Stage IIB or IIIA Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-671/KEYNOTE-671). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425643	Nicht E1
(798)	NCT03436056	PembRolIzuMab and Stereotactic Body Radiotherapy In Metastatic Non-small-cell lunG Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03436056	Nicht E6
(799)	NCT03446911	Combining SBRT and Immunotherapy in Early Stage NSCLC Patients Planned for Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446911	Nicht E1
(800)	NCT03447678	Pembrolizumab in First Line Treatment of Advanced NSCLC Patients With PD-L1 Low Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447678	Nicht E6
(801)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With CPI-444 and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451	Nicht E2
(802)	NCT03473925	Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03473925	Nicht E2
(803)	NCT03474497	Intralesional IL-2, Hypofractionated Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497	Nicht E6
(804)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391	Nicht E2
(805)	NCT03515629	REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515629	Nicht E2

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(806)	NCT03515837	Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Tyrosine Kinase Inhibitor- (TKI)-Resistant Epidermal Growth Factor Receptor- (EGFR)-Mutated Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-789/KEYNOTE-789). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515837	Nicht E1
(807)	NCT03516981	A Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab (MK-3475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-495). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516981	Nicht E2
(808)	NCT03520686	QUILT-2.023: A Study of ALT-803, a Fusion Protein Activator of Natural Killer and T-Cells, in Combination With Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone as First-Line Treatment for Patients With Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03520686	Nicht E2
(809)	NCT03526887	Re-challenge Pembrolizumab Study as a Second or Further Line in Patients With Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03526887	Nicht E6
(810)	NCT03546361	Intratumoral Administration of CCL21-gene Modified Dendritic Cell With Intravenous Pembrolizumab for Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03546361	Nicht E6
(811)	NCT03559049	Rucaparib and Pembrolizumab for Maintenance Therapy in Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559049	Nicht E6
(812)	NCT03562871	IO102 With Pembrolizumab, With or Without Chemotherapy, as First-line Treatment of Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03562871	Nicht E3
(813)	NCT03571360	CTA Expression/Methylation and Response to Pembrolizumab of NSCLC Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03571360	Nicht E6
(814)	NCT03574220	Pembrolizumab After Lung SBRT for Medically Inoperable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574220	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(815)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590054	Nicht E6
(816)	NCT03625323	Combination Study With Soluble LAG-3 Fusion Protein Eftilagimod Alpha (IMP321) and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic NSCLC, or Recurrent PD-X Refractory NSCLC or With Recurrent or Metastatic HNSCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625323	Nicht E6
(817)	NCT03631199	Study of Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous NSCLC Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631199	Nicht E2
(818)	NCT03631706	M7824 Versus Pembrolizumab as a First-line (1L) Treatment in Participants With Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631706	Nicht E2
(819)	NCT03631784	A Trial of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799, MK-3475-799). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631784	Nicht E1
(820)	NCT03634241	Pembrolizumab in Treating Participants With Stage I-II Non-Small Cell Lung Cancer or High-Risk Pulmonary Nodules. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03634241	Nicht E1
(821)	NCT03637803	MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803	Nicht E6
(822)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03645928	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(823)	NCT03647163	Combination Therapy With Intravenous VSV-IFNß-NIS and Pembrolizumab in Refractory NSCLC and HCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647163	Nicht E6
(824)	NCT03656094	Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656094	Nicht E1
(825)	NCT03696212	Grapiprant (ARY-007) and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Post-PD-1/L1 NSCLC Adenocarcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03696212	Nicht E6
(826)	NCT03715205	Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03715205	Nicht E6
(827)	NCT03735290	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILIxadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290	Nicht E2
(828)	NCT03769129	Evaluating the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Combined With MWA for Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769129	Nicht E2
(829)	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850	Nicht E6
(830)	PER-035-17	„A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF PEMBROLIZUMAB PLUS IPILIMUMAB VS PEMBROLIZUMAB PLUS PLACEBO IN PREVIOUSLY UNTREATED, STAGE IV, METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER SUBJECTS WHOSE TUMORS ARE PD-L1 POSITIVE (TPS ≥ 50%) (KEYNOTE-598)“. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-035-17	Nicht E2

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(831)	PER-061-14	STUDY OF PEMBROLIZUMAB (MK-3475) COMPARED TO PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPIES IN PARTICIPANTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (MK-3475-042/KEYNOTE-042). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-061-14	Nicht E2
PharmNet.Bund			
(832)	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(833)	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(834)	2014-005614-29	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembrolizumab plus placebo in subjects with previously treated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer - Eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studie der Phase 2 zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von CC-486 (orales Azacitidin) in Kombination mit Pembrolizumab (MK-3475) im Vergleich zu Pembrolizumab plus Placebo bei Studienteilnehmern mit zuvor behandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastatischem nichtkleinzelligen Lungenkrebs.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(835)	2015-000575-27	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(836)	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC) - Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase II Studie zur Untersuchung einer Erhaltungstherapie durch Pembrolizumab nach einer platinbasierten Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierten, nicht-kleinzelligen Plattenepithelkarzinom der Lunge. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(837)	2015-003694-15	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(838)	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(839)	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(840)	2016-004309-15	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial of Pembrolizumab (MK 3475/SCH900475) in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) for the First-line Treatment of Subjects with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-604). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(841)	2016-004364-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumors are PD-L1 Positive (TPS >= 50%) (KEYNOTE-598). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(842)	2017-000105-20	Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer - Neoadjuvante anti-PD-1 Immuntherapie bei operablem nichtkleinzelligenLungenkrebs. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(843)	2017-001810-27	A Randomized Phase 3 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) Alone or with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E3
(844)	2017-001832-21	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/-Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage IIB or IIIA Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-671). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(845)	2017-001841-28	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing High Levels of PD-L1. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(846)	2017-004188-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-303: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B2	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D2	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	174	171 (Laufende Nr. 1 – 171)	3
EU-CTR	40	38 (Laufende Nr. 172 - 209)	2
WHO-ICTRP	197	189 (Laufende Nr. 210 - 398)	8
PharmNet.Bund	15	13 (Laufende Nr. 399 - 411)	2
Summe	Σ = 426	Σ = 411	Σ = 15

Tabelle 4-304: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥50 %

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295827	Nicht E6
(2)	NCT01840579	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Advanced Solid Tumors and Pembrolizumab Combination Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer/ Extensive-disease Small Cell Lung Cancer (MK-3475-011/KEYNOTE-011). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840579	Nicht E6
(3)	NCT01905657	Study of Two Doses of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Docetaxel in Previously Treated Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-010/KEYNOTE-010). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905657	Nicht E1
(4)	NCT02007070	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-025/KEYNOTE-025). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007070	Nicht E6
(5)	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(6)	NCT02043665	CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665	Nicht E6
(7)	NCT02079636	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02079636	Nicht E6
(8)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085070	Nicht E6
(9)	NCT02122861	Phase 1 Study of Intradermal LV305 in Patients With Locally Advanced, Relapsed or Metastatic Cancer Expressing NY-ESO-1. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122861	Nicht E6
(10)	NCT02142738	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142738	Nicht E2
(11)	NCT02220894	Study of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Platinum-based Chemotherapy for Participants With PD-L1-positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220894	Nicht E2
(12)	NCT02316002	Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316002	Nicht E6
(13)	NCT02343952	Consolidation Pembrolizumab Following Chemoradiation in Patients With Inoperable/Unresectable Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343952	Nicht E6
(14)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	Nicht E6
(15)	NCT02364609	Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364609	Nicht E6
(16)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376699	Nicht E6
(17)	NCT02382406	Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382406	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(18)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248	Nicht E6
(19)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Sterotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407171	Nicht E6
(20)	NCT02422381	MK-3475 and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422381	Nicht E6
(21)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963	Nicht E6
(22)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136	Nicht E6
(23)	NCT02439450	A Study of Combination Therapies With Viagenpumatucel-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439450	Nicht E6
(24)	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324	Nicht E6
(25)	NCT02444741	MK-3475 and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444741	Nicht E2
(26)	NCT02448303	Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448303	Nicht E1
(27)	NCT02451930	A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451930	Nicht E6
(28)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452424	Nicht E6
(29)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(30)	NCT02492568	Pembrolizumab After SBRT Versus Pembrolizumab Alone in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492568	Nicht E1
(31)	NCT02504372	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Placebo for Participants With Non-small Cell Lung Cancer After Resection With or Without Standard Adjuvant Therapy (MK-3475-091/KEYNOTE-091). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504372	Nicht E1
(32)	NCT02511184	Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511184	Nicht E6
(33)	NCT02523469	ALT-803 Plus Nivolumab in Patients With Pretreated, Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523469	Nicht E6
(34)	NCT02546986	Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546986	Nicht E1
(35)	NCT02563548	Phase 1b Open-Label Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563548	Nicht E6
(36)	NCT02564380	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564380	Nicht E1
(37)	NCT02574598	MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574598	Nicht E1
(38)	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575404	Nicht E6
(39)	NCT02581943	Effect of Pembrolizumab With or Without Carboplatin and Paclitaxel on Immune Response in Patients With Recurrent or Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581943	Nicht E2
(40)	NCT02591615	Optimal Sequencing of Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in First-Line NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591615	Nicht E2

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(41)	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595866	Nicht E6
(42)	NCT02621398	Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-IIIB Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621398	Nicht E6
(43)	NCT02638090	Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638090	Nicht E2
(44)	NCT02658097	A Randomized Two Arm Phase II Trial of Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658097	Nicht E2
(45)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661100	Nicht E6
(46)	NCT02666105	Exemestane in Post-Menopausal Women With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666105	Nicht E6
(47)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681549	Nicht E6
(48)	NCT02684461	Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684461	Nicht E2
(49)	NCT02705820	Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With NSCLC After First Line Platinum Doublet Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02705820	Nicht E6
(50)	NCT02706626	Trial of Brigatinib After Treatment With Next-Generation ALK Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706626	Nicht E6
(51)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710396	Nicht E6
(52)	NCT02713529	Safety and Efficacy Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713529	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(53)	NCT02733159	Pembrolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and a Performance Status 2. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733159	Nicht E6
(54)	NCT02733250	Pembrolizumab With Nab-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733250	Nicht E6
(55)	NCT02758587	Study of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758587	Nicht E6
(56)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760225	Nicht E6
(57)	NCT02775435	A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775435	Nicht E1
(58)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751	Nicht E6
(59)	NCT02818920	Neoadjuvant Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818920	Nicht E6
(60)	NCT02824965	Pembrolizumab + CVA21 in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824965	Nicht E6
(61)	NCT02835690	Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Non-Small-Cell Lung Cancer (MK-3475-032/KEYNOTE-032). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02835690	Nicht E2
(62)	NCT02840994	A Trial of CV301 in Combination With Anti-PD-1 Therapy in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840994	Nicht E6
(63)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858869	Nicht E6
(64)	NCT02862457	Study of Epacadostat (INCB024360) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) With Chemotherapy and Pembrolizumab Without Chemotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-434). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862457	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(65)	NCT02864394	Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Participants Previously Treated for Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-033). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864394	Nicht E1
(66)	NCT02879760	Oncolytic MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879760	Nicht E6
(67)	NCT02879994	Pembrolizumab in Treating Patients With EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879994	Nicht E6
(68)	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914	Nicht E6
(69)	NCT02909452	Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909452	Nicht E1
(70)	NCT02938624	Anti PD-1 Neo-adjuvant Treatment for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938624	Nicht E6
(71)	NCT02949843	Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949843	Nicht E6
(72)	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989	Nicht E6
(73)	NCT02955758	Pembrolizumab in Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955758	Nicht E6
(74)	NCT02959437	Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959437	Nicht E6
(75)	NCT02963610	Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963610	Nicht E6
(76)	NCT02987998	Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987998	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(77)	NCT02994576	Atezolizumab as Induction Therapy in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994576	Nicht E6
(78)	NCT02998567	Combination Study of Guadecitabine and Pembrolizumab.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998567	Nicht E6
(79)	NCT03003468	Pembrolizumab + Imprime PGG for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on First-Line Therapy: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-017. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003468	Nicht E6
(80)	NCT03004183	SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004183	Nicht E6
(81)	NCT03006887	Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887	Nicht E6
(82)	NCT03014648	Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014648	Nicht E6
(83)	NCT03035890	Hypofractionated Radiation Therapy to Improve Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035890	Nicht E6
(84)	NCT03049618	Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049618	Nicht E6
(85)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060	Nicht E6
(86)	NCT03053856	Adjuvant Pembrolizumab in N2 Positive Non-small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053856	Nicht E6
(87)	NCT03065764	89Zr-labeled Pembrolizumab in Patients With Non-small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065764	Nicht E6
(88)	NCT03083808	Phase II Trial of Continuation Therapy in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083808	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(89)	NCT03085914	A Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085914	Nicht E6
(90)	NCT03087760	Trial of Consolidation Pembrolizumab After Concurrent Chemotherapy and Proton Reirradiation for Thoracic Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087760	Nicht E6
(91)	NCT03134456	Pembrolizumab for Metastatic NSCLC Patients Expressing PD-L1 Who Have Their Own PDX. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03134456	Nicht E6
(92)	NCT03138889	A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) and of NKTR-214 in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138889	Nicht E6
(93)	NCT03157089	Testing Afatinib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Lung. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157089	Nicht E6
(94)	NCT03166254	Combination of a Personalized Therapeutic Anti-tumor Vaccine With Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166254	Nicht E6
(95)	NCT03176173	Radical-Dose Image Guided Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Undergoing Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03176173	Nicht E6
(96)	NCT03184571	Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184571	Nicht E6
(97)	NCT03197467	Neoadjuvant Anti PD-1 Immunotherapy in Resectable Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197467	Nicht E6
(98)	NCT03217071	Pembrolizumab With and Without Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217071	Nicht E1
(99)	NCT03220477	Pembrolizumab (Immunotherapy Drug) in Combination With Guadecitabine and Mocetinostat (Epigenetic Drugs) for Patients With Advanced Lung Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220477	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(100)	NCT03224871	A Pilot Study of Interlesional IL-2 and RT in Patients With NSCLC.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224871	Nicht E6
(101)	NCT03225664	BATTLE-2 Program - A Biomarker-Integrated Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225664	Nicht E1
(102)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of ALT-803 in Combination With Pembrolizumab or Nivolumab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	Nicht E6
(103)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278	Nicht E6
(104)	NCT03233724	The Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in Combination With Oral Decitabine and Tetrahydrouridine as First-Line Therapy for Inoperable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233724	Nicht E6
(105)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E6
(106)	NCT03242915	Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Doublet Chemotherapy in Patients With EGFR Mutation and ALK Positive NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) With Progressive Disease Following Prior Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03242915	Nicht E6
(107)	NCT03245177	Pembrolizumab in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245177	Nicht E6
(108)	NCT03257722	Pembrolizumab + Idelalisib for Lung Cancer Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257722	Nicht E6
(109)	NCT03259867	Combination of TATE and PD-1 Inhibitor in Liver Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259867	Nicht E6
(110)	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E6
(111)	NCT03293680	Pembrolizumab in Elderly Patients With Advanced Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03293680	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(112)	NCT03299088	Pembrolizumab and Trametinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and KRAS Gene Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299088	Nicht E6
(113)	NCT03302234	Study of Pembrolizumab Given With Ipilimumab or Placebo in Participants With Untreated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-598/KEYNOTE-598). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03302234	Nicht E2
(114)	NCT03307759	Sequencing of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Combination With PD-1 Blockade Using Pembrolizumab in Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03307759	Nicht E2
(115)	NCT03307785	Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03307785	Nicht E6
(116)	NCT03311672	T-Cell PET Imaging With [18F]F-AraG in Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311672	Nicht E6
(117)	NCT03313804	Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313804	Nicht E6
(118)	NCT03322540	Pembrolizumab Plus Epacadostat vs Pembrolizumab Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-654-04/ECHO-305-04). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322540	Nicht E2
(119)	NCT03325166	Pembrolizumab and Magnetic Resonance Imaging With Ferumoxytol in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325166	Nicht E6
(120)	NCT03360630	Anti-PD-1 Alone or Combined With Autologous Cell Therapy in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360630	Nicht E2
(121)	NCT03361228	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epacadostat, With or Without Pembrolizumab, in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361228	Nicht E6
(122)	NCT03368222	Pembrolizumab and SBRT in Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368222	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(123)	NCT03371992	Pilot Study of Nilogen 3D-EX and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 or Anti-PDL1 in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371992	Nicht E6
(124)	NCT03373955	A Prospective Study of Constructing Immune Repertoire to Monitor the Therapeutic Effect in NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373955	Nicht E6
(125)	NCT03379441	Pembrolizumab (MK-3475) as Maintainance in Treated Patients With Unresectable Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379441	Nicht E1
(126)	NCT03380871	A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) With Pembrolizumab and Chemotherapy for Patients With Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380871	Nicht E6
(127)	NCT03382899	Study of AM0010 With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone First-line Tx in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382899	Nicht E2
(128)	NCT03396497	Study of LYC-55716 With Pembrolizumab in Adult Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396497	Nicht E6
(129)	NCT03411473	Study of AGEN1884 With Pembrolizumab in 1L NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03411473	Nicht E6
(130)	NCT03417882	GRN-1201 With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic PD-L1+ NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417882	Nicht E6
(131)	NCT03425006	Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425006	Nicht E6
(132)	NCT03425643	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum Doublet Chemotherapy as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants With Resectable Stage IIB or IIIA Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-671/KEYNOTE-671). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425643	Nicht E1
(133)	NCT03436056	PembRolIzuMab and Stereotactic Body Radiotherapy In Metastatic Non-small-cell lunG Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436056	Nicht E6
(134)	NCT03446911	Combining SBRT and Immunotherapy in Early Stage NSCLC Patients Planned for Surgery. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446911	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(135)	NCT03447678	Pembrolizumab in First Line Treatment of Advanced NSCLC Patients With PD-L1 Low Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447678	Nicht E6
(136)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With CPI-444 and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451	Nicht E2
(137)	NCT03473925	Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473925	Nicht E2
(138)	NCT03474497	Intralesional IL-2, Hypofractionated Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497	Nicht E6
(139)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391	Nicht E2
(140)	NCT03515629	REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515629	Nicht E2
(141)	NCT03515837	Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Tyrosine Kinase Inhibitor- (TKI)-Resistant Epidermal Growth Factor Receptor-(EGFR)-Mutated Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-789/KEYNOTE-789). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515837	Nicht E1
(142)	NCT03516981	A Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab (MK-3475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-495). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516981	Nicht E2
(143)	NCT03520686	QUILT-2.023: A Study of ALT-803, a Fusion Protein Activator of Natural Killer and T-Cells, in Combination With Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone as First-Line Treatment for Patients With Metastatic NSCLC.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520686	Nicht E2
(144)	NCT03523702	The Selective Personalized Radio-Immunotherapy for Locally Advanced NSCLC Trial.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523702	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(145)	NCT03525782	Anti-MUC1 CAR T Cells and PD-1 Knockout Engineered T Cells for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525782	Nicht E2
(146)	NCT03526887	Re-challenge Pembrolizumab Study as a Second or Further Line in Patients With Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526887	Nicht E6
(147)	NCT03546361	Intratumoral Administration of CCL21-gene Modified Dendritic Cell With Intravenous Pembrolizumab for Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546361	Nicht E6
(148)	NCT03559049	Rucaparib and Pembrolizumab for Maintenance Therapy in Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559049	Nicht E6
(149)	NCT03562871	IO102 With Pembrolizumab, With or Without Chemotherapy, as First-line Treatment of Metastatic NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03562871	Nicht E7
(150)	NCT03571360	CTA Expression/Methylation and Response to Pembrolizumab of NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571360	Nicht E6
(151)	NCT03574220	Pembrolizumab After Lung SBRT for Medically Inoperable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574220	Nicht E6
(152)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590054	Nicht E6
(153)	NCT03625323	Combination Study With Soluble LAG-3 Fusion Protein Eftilagimod Alpha (IMP321) and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic NSCLC, or Recurrent PD-X Refractory NSCLC or With Recurrent or Metastatic HNSCC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625323	Nicht E6
(154)	NCT03631199	Study of Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous NSCLC Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631199	Nicht E7

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(155)	NCT03631706	M7824 Versus Pembrolizumab as a First-line (1L) Treatment in Participants With Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631706	Nicht E2
(156)	NCT03631784	A Trial of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799, MK-3475-799).. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631784	Nicht E1
(157)	NCT03634241	Pembrolizumab in Treating Participants With Stage I-II Non-Small Cell Lung Cancer or High-Risk Pulmonary Nodules. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634241	Nicht E1
(158)	NCT03637803	MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803	Nicht E6
(159)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645928	Nicht E6
(160)	NCT03647163	Combination Therapy With Intravenous VSV-IFNβ-NIS and Pembrolizumab in Refractory NSCLC and HCC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647163	Nicht E6
(161)	NCT03656094	Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656094	Nicht E1
(162)	NCT03664024	Biomarkers of Response to Pembrolizumab Combined With Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782, MK-3475-782). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03664024	Nicht E6
(163)	NCT03674567	Dose Escalation and Expansion Study of FLX475 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674567	Nicht E6
(164)	NCT03696212	Grapiprant (ARY-007) and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Post-PD-1/L1 NSCLC Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696212	Nicht E6
(165)	NCT03709706	Pilot Immunotherapy With Autologous T-cells Specific for New York Esophageal Antigen-1 (NY-ESO-1)/ Cancer-testis Antigen-2 (LAGE-1a)-Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Either Alone or in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709706	Nicht E2

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(166)	NCT03715205	Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715205	Nicht E6
(167)	NCT03735290	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILIxadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735290	Nicht E2
(168)	NCT03769129	Evaluating the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Combined With MWA for Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769129	Nicht E2
(169)	NCT03774732	PD-(L)1 Inhibitors With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774732	Nicht E2
(170)	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850	Nicht E6
(171)	NCT03793179	Firstline Pembrolizumab With or Without Pemetrexed and Carboplatin in Treating Patients With Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793179	Nicht E7
EU-CTR			
(172)	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19	Nicht E1
(173)	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25	Nicht E1
(174)	2014-001473-14	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metast.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(175)	2014-003673-42	SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42	Nicht E1
(176)	2014-005118-49	Randomized Phase II, 2-arm study of Pembrolizumab after high dose radiation (SBRT) versus Pembrolizumab alone in patients with advanced non-small cell lung cancer. Acronym: PEMBRO-RT study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005118-49	Nicht E1
(177)	2014-005614-29	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembroliz.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005614-29	Nicht E2
(178)	2015-000575-27	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000575-27	Nicht E1
(179)	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lun.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001123-22	Nicht E1
(180)	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41	Nicht E6
(181)	2015-002241-55	A phase II trial of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer and a performance status of 2. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002241-55	Nicht E6
(182)	2015-004260-10	89Zirconium-labeled pembrolizumab as predictive imaging biomarker of response and toxicity in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer – a feasibility study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004260-10	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(183)	2015-005156-94	Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94	Nicht E6
(184)	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cance.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000229-38	Nicht E1
(185)	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001080-36	Nicht E6
(186)	2016-002718-32	A Phase III Randomized, Open-Label Clinical Trial of BBI-608 plus Weekly Paclitaxel versus Weekly Paclitaxel Alone in Patients with Advanced, Previously Treated, Non-Squamous Non-Small Cell Lung Ca.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002718-32	Nicht E2
(187)	2016-003609-32	A Phase II Multi Center Study of BGB324 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003609-32	Nicht E6
(188)	2016-003819-36	Combining SBRT and pembrolizumab in early stage non-small cellular lungcancer patients planned for surgery: exploring safety and immunological proof of principle.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003819-36	Nicht E1
(189)	2016-004289-25	A Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced S.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25	Nicht E6
(190)	2016-004353-32	Survival, quality of life and self-reported outcomes of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), treated with pembrolizumab (MK-3475) in the first line setting. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004353-32	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(191)	2016-004364-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004364-20	Nicht E1
(192)	2016-004678-16	A Phase ½, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16	Nicht E6
(193)	2016-005042-37	A phase II, open label, non-randomised study of afatinib in combination with pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the lung. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005042-37	Nicht E6
(194)	2017-000105-20	Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000105-20	Nicht E6
(195)	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	Nicht E6
(196)	2017-001041-27	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001041-27	Nicht E1
(197)	2017-001111-36	An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36	Nicht E6
(198)	2017-001832-21	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/-Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage IIB or IIIA Non-small .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001832-21	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(199)	2017-001841-28	A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Ce.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001841-28	Nicht E2
(200)	2017-002474-39	An open labelled first human dose phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO immunotherapy in patients with locally advanced or me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39	Nicht E6
(201)	2017-003134-85	A Phase 2 Precision Oncology Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab- (MK-3475, SCH 900475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-495; KeyImPaCT). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003134-85	Nicht E6
(202)	2017-003947-39	A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challange as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39	Nicht E6
(203)	2017-004188-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004188-11	Nicht E1
(204)	2018-000139-28	An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination with Pembrolizumab, with or without Chemotherapy, as First-line Treatment for Patients wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000139-28	Nicht E2
(205)	2018-000714-37	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Platinum Doublet Chemotherapy and Radiotherapy for Participants with Unresectable, Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung Canc.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000714-37	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(206)	2018-001316-29	A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001316-29	Nicht E1
(207)	2018-001517-32	A Phase II, Multicenter, Randomized, Open- Label, Controlled Study of M7824 versus Pembrolizumab as a First-line Treatment in Patients with PD-L1 Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001517-32	Nicht E2
(208)	2018-001547-32	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first lin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001547-32	Nicht E7
(209)	2018-002598-22	A Phase II Trial to Investigate Genetic Markers of Response to Pembrolizumab (MK-3475, SCH 900475) Combined with Chemotherapy as a First-line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002598-22	Nicht E6
WHO-ICTRP			
(210)	ACTRN12617001061325	Study To assess the safety and tolerability of AGEN1884 administered in combination with pembrolizumab as a first-line treatment of subjects with metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001061325	Nicht E6
(211)	EUCTR2012-004391-19-CZ	MK-3475 vs. Docetaxel in Second-Line Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004391-19-CZ	Nicht E1
(212)	EUCTR2014-001473-14-SE	OS Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. SOC in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic NSCLC (Keynote 042). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001473-14-SE	Nicht E1
(213)	EUCTR2014-005118-49-NL	Pembrolizumab after high dose radiation versus Pembrolizumab alone in patients with non-small cell lung cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005118-49-NL	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(214)	EUCTR2014-005614-29-DE	A clinical trial to evaluate if CC-486 plus pembrolizumab works and is safe in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer who have previously received platinum containing treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005614-29-DE	Nicht E2
(215)	EUCTR2015-000575-27-IE	Immunotherapeutic treatment with Pembrolizumab (antibody) in patients with early stage non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000575-27-IE	Nicht E1
(216)	EUCTR2015-001123-22-DE	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001123-22-DE	Nicht E1
(217)	EUCTR2015-002241-55-GB	A phase II trial of MK-3475 in patients with non-small cell lung cancer with a performance status of 2. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002241-55-GB	Nicht E6
(218)	EUCTR2015-004260-10-NL	89Zirconium-labeled pembrolizumab in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer – a feasibility study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004260-10-NL	Nicht E6
(219)	EUCTR2015-005156-94-BE	Study of Abemaciclib with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE	Nicht E6
(220)	EUCTR2016-000229-38-DE	Phase III study of carboplatin and paclitaxel or nano particle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) with or without pembrolizumab in first line metastatic squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000229-38-DE	Nicht E1
(221)	EUCTR2016-001080-36-BE	Safety Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001080-36-BE	Nicht E6
(222)	EUCTR2016-003819-36-NL	Combining radiotherapy and immunotherapy in early stage non-small-cell lung cancer patients: exploring safety and immunological proof of principle. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003819-36-NL	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(223)	EUCTR2016-004289-25-ES	A Phase ½ Study of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat Advanced Solid Tumors including Lung and Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-ES	Nicht E6
(224)	EUCTR2016-004289-25-GB	A Phase ½ Study of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat Advanced Solid Tumors including Lung and Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-GB	Nicht E6
(225)	EUCTR2016-004353-32-ES	Pembrolizumab (MK-3475) in elderly patients with non-small cell lung cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004353-32-ES	Nicht E6
(226)	EUCTR2016-004364-20-DE	Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-DE	Nicht E1
(227)	EUCTR2016-004364-20-HU	Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-HU	Nicht E1
(228)	EUCTR2016-004364-20-IE	Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-IE	Nicht E1
(229)	EUCTR2017-000105-20-DE	Administration of an anti-cancer therapy, which is based on release of brakes in the natural immune response, in patients which are planned to subsequently undergo surgery for removal of their non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000105-20-DE	Nicht E6
(230)	EUCTR2017-000300-26-ES	Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES	Nicht E6
(231)	EUCTR2017-000689-30-AT	Expression/DNA methylation of cancer testis antigens may predict response to pembrolizumab in pretreated NSCLC patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000689-30-AT	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(232)	EUCTR2017-001041-27-LT	A study of REGN2810 (Cemiplimab, Anti-PD-1 Antibody), Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody), and Platinum-based Doublet Chemotherapy versus pembrolizumab in patients with lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001041-27-LT	Nicht E1
(233)	EUCTR2017-001041-27-NL	A study of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody), and Platinum-based Doublet Chemotherapy versus pembrolizumab in patients with lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001041-27-NL	Nicht E1
(234)	EUCTR2017-001832-21-ES	Chemo +/- Pembrolizumab (MK-3475) as Perioperative Therapy for Resectable Stage IIB or IIIA NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001832-21-ES	Nicht E1
(235)	EUCTR2017-001841-28-DK	Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-DK	Nicht E2
(236)	EUCTR2017-001841-28-EE	Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-EE	Nicht E2
(237)	EUCTR2017-001841-28-ES	Phase 3 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-ES	Nicht E2
(238)	EUCTR2017-001841-28-IT	Phase 3 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-IT	Nicht E2
(239)	EUCTR2017-001841-28-PL	Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-PL	Nicht E2
(240)	EUCTR2017-003947-39-ES	Study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challange in patients with advanced non - small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003947-39-ES	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(241)	EUCTR2017-004188-11-SE	Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-Squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004188-11-SE	Nicht E1
(242)	EUCTR2018-000139-28-ES	A study investigating the use of IO102 in combination with pembrolizumab, with or without chemotherapy, for patients with metastatic non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000139-28-ES	Nicht E2
(243)	EUCTR2018-000714-37-ES	Phase 2 Trial of Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000714-37-ES	Nicht E6
(244)	EUCTR2018-002598-22-ES	Biomarkers of Response to Pembrolizumab Combined with Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote-782). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002598-22-ES	Nicht E6
(245)	ISRCTN14634058	PARIS-Pembrolizumab in combination with radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14634058	Nicht E1
(246)	JPRN-JapicCTI-163371	An Open Label Multicenter Phase 1b Study with Expansion Cohorts to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Necitumumab with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Non Small Cell Lung Cancer and Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (I4X-MC-JFCQ). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163371	Nicht E1
(247)	JPRN-JapicCTI-184197	REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184197	Nicht E2
(248)	JPRN-UMIN000026258	Accompanying research of Phase II study for efficacy and safety of pembrolizumab for the cytotoxic chemotherapy unfit previously untreated patients highly expressing PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer (1888). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026258	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(249)	JPRN-UMIN000026259	Phase II study for efficacy and safety of pembrolizumab for chemotherapy unfit previously untreated patients highly expressing PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026259	Nicht E6
(250)	JPRN-UMIN000026730	Usefulness of FDG-PET/CT to predict the response after pembrolizumab in patients with PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026730	Nicht E6
(251)	JPRN-UMIN000026793	Prospective observational study of biomarkers to predict efficacy after Pembrolizumab in patients with PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026793	Nicht E6
(252)	JPRN-UMIN000029601	Safety and efficacy of pembrolizumab as first-line treatment in non-small cell lung cancer patients with poor performance status: a pilot study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029601	Nicht E6
(253)	JPRN-UMIN000029602	Safety and efficacy of pembrolizumab as first-line treatment in elderly patients with non-small cell lung cancer: a pilot study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029602	Nicht E6
(254)	JPRN-UMIN000030782	Phase II study for efficacy and safety of pembrolizumab for the cytotoxic chemotherapy unfit previously treated PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030782	Nicht E6
(255)	JPRN-UMIN000030955	Pembrolizumab as first-line therapy in poor performance status patients with advanced non-small-cell lung cancer highly expressing PD-L1: an open-label, single arm, multicenter, phase II study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030955	Nicht E6
(256)	JPRN-UMIN000032470	Malutiple-institutional observational surveillance of Pembrolizumab as a first line treatment for non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032470	Nicht E6
(257)	JPRN-UMIN000034302	Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(258)	JPRN-UMIN000034757	Phase II trial of pembrolizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression in patients with poor performance status 1801. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034757	Nicht E6
(259)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01295827	Nicht E2
(260)	NCT01840579	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Advanced Solid Tumors and Pembrolizumab Combination Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer/ Extensive-disease Small Cell Lung Cancer (MK-3475-011/KEYNOTE-011). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01840579	Nicht E6
(261)	NCT02007070	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-025/KEYNOTE-025). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02007070	Nicht E6
(262)	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449	Nicht E6
(263)	NCT02043665	CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043665	Nicht E6
(264)	NCT02079636	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02079636	Nicht E6
(265)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02085070	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(266)	NCT02316002	Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02316002	Nicht E6
(267)	NCT02343952	Consolidation Pembrolizumab Following Chemoradiation in Patients With Inoperable/Unresectable Stage III NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343952	Nicht E6
(268)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955	Nicht E6
(269)	NCT02364609	Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364609	Nicht E6
(270)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376699	Nicht E6
(271)	NCT02382406	Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02382406	Nicht E6
(272)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Sterotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407171	Nicht E6
(273)	NCT02422381	MK-3475 and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422381	Nicht E6
(274)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	Nicht E6
(275)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(276)	NCT02439450	A Study of Combination Therapies With Viagenpumatucel-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02439450	Nicht E6
(277)	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443324	Nicht E6
(278)	NCT02444741	MK-3475 and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02444741	Nicht E2
(279)	NCT02448303	Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448303	Nicht E1
(280)	NCT02451930	A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451930	Nicht E6
(281)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424	Nicht E6
(282)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475213	Nicht E6
(283)	NCT02492568	Pembrolizumab After SBRT Versus Pembrolizumab Alone in Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02492568	Nicht E1
(284)	NCT02511184	Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02511184	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(285)	NCT02546986	Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02546986	Nicht E1
(286)	NCT02563548	Phase 1b Open-Label Study of PEGPH20 With Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563548	Nicht E6
(287)	NCT02564380	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564380	Nicht E1
(288)	NCT02574598	MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02574598	Nicht E1
(289)	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575404	Nicht E6
(290)	NCT02581943	Effect of Pembrolizumab With or Without Carboplatin and Paclitaxel on Immune Response in Patients With Recurrent or Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581943	Nicht E2
(291)	NCT02591615	Optimal Sequencing of Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in First-Line NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591615	Nicht E2
(292)	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595866	Nicht E6
(293)	NCT02621398	Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-IIIB Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621398	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(294)	NCT02638090	Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638090	Nicht E2
(295)	NCT02658097	A Randomized Two Arm Phase II Trial of Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658097	Nicht E2
(296)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100	Nicht E6
(297)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681549	Nicht E6
(298)	NCT02684461	Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684461	Nicht E2
(299)	NCT02705820	Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With NSCLC After First Line Platinum Doublet Chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02705820	Nicht E6
(300)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02710396	Nicht E6
(301)	NCT02733159	Pembrolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and a Performance Status 2. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733159	Nicht E6
(302)	NCT02733250	Pembrolizumab With Nab-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733250	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(303)	NCT02758587	Study of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758587	Nicht E6
(304)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760225	Nicht E6
(305)	NCT02775435	A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775435	Nicht E1
(306)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751	Nicht E6
(307)	NCT02818920	Neoadjuvant Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818920	Nicht E6
(308)	NCT02824965	Pembrolizumab + CVA21 in Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824965	Nicht E6
(309)	NCT02835690	Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Non-Small-Cell Lung Cancer (MK-3475-032/KEYNOTE-032). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02835690	Nicht E2
(310)	NCT02840994	A Trial of CV301 in Combination With Anti-PD-1 Therapy in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02840994	Nicht E6
(311)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858869	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(312)	NCT02862457	Study of Epacadostat (INCB024360) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) With Chemotherapy and Pembrolizumab Without Chemotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-434). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02862457	Nicht E6
(313)	NCT02879760	Oncolytic MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879760	Nicht E6
(314)	NCT02879994	Pembrolizumab in Treating Patients With EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879994	Nicht E6
(315)	NCT02909452	Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02909452	Nicht E1
(316)	NCT02938624	Anti PD-1 Neo-adjuvant Treatment for NSCLC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938624	Nicht E6
(317)	NCT02949843	Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949843	Nicht E6
(318)	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989	Nicht E6
(319)	NCT02955758	Pembrolizumab in Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955758	Nicht E6
(320)	NCT02959437	Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959437	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(321)	NCT02963610	Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963610	Nicht E6
(322)	NCT02987998	Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987998	Nicht E6
(323)	NCT03003468	Pembrolizumab + Imprime PGG for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on First-Line Therapy: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-017. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03003468	Nicht E6
(324)	NCT03004183	SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004183	Nicht E6
(325)	NCT03049618	Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03049618	Nicht E6
(326)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060	Nicht E6
(327)	NCT03053856	Adjuvant Pembrolizumab in N2 Positive Non-small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03053856	Nicht E6
(328)	NCT03065764	89Zr-labeled Pembrolizumab in Patients With Non-small-cell Lung Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065764	Nicht E6
(329)	NCT03083808	Phase II Trial of Continuation Therapy in Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03083808	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(330)	NCT03087760	Trial of Consolidation Pembrolizumab After Concurrent Chemotherapy and Proton Reirradiation for Thoracic Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03087760	Nicht E6
(331)	NCT03134456	Pembrolizumab for Metastatic NSCLC Patients Expressing PD-L1 Who Have Their Own PDX. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03134456	Nicht E6
(332)	NCT03138889	A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) and of NKTR-214 in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138889	Nicht E6
(333)	NCT03157089	Testing Afatinib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Lung. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03157089	Nicht E6
(334)	NCT03166254	Combination of a Personalized Therapeutic Anti-tumor Vaccine With Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03166254	Nicht E6
(335)	NCT03184571	Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03184571	Nicht E6
(336)	NCT03197467	Neoadjuvant Anti PD-1 Immunotherapy in Resectable Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197467	Nicht E6
(337)	NCT03217071	Pembrolizumab With and Without Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217071	Nicht E1
(338)	NCT03220477	Pembrolizumab (Immunotherapy Drug) in Combination With Guadecitabine and Mocetinostat (Epigenetic Drugs) for Patients With Advanced Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220477	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(339)	NCT03224871	A Pilot Study of Interlesional IL-2 and RT in Patients With NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03224871	Nicht E6
(340)	NCT03225664	BATTLE-2 Program - A Biomarker-Integrated Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03225664	Nicht E1
(341)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of ALT-803 in Combination With Pembrolizumab or Nivolumab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	Nicht E6
(342)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278	Nicht E6
(343)	NCT03233724	The Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in Combination With Oral Decitabine and Tetrahydrouridine as First-Line Therapy for Inoperable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03233724	Nicht E6
(344)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935	Nicht E6
(345)	NCT03242915	Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Doublet Chemotherapy in Patients With EGFR Mutation and ALK Positive NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) With Progressive Disease Following Prior Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03242915	Nicht E6
(346)	NCT03245177	Pembrolizumab in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03245177	Nicht E6
(347)	NCT03257722	Pembrolizumab + Idelalisib for Lung Cancer Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257722	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(348)	NCT03293680	Pembrolizumab in Elderly Patients With Advanced Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293680	Nicht E6
(349)	NCT03299088	Pembrolizumab and Trametinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and KRAS Gene Mutations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03299088	Nicht E6
(350)	NCT03302234	Study of Pembrolizumab Given With Ipilimumab or Placebo in Participants With Untreated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-598/KEYNOTE-598). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03302234	Nicht E2
(351)	NCT03307759	Sequencing of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Combination With PD-1 Blockade Using Pembrolizumab in Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03307759	Nicht E2
(352)	NCT03311672	T-Cell PET Imaging With [18F]F-AraG in Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311672	Nicht E6
(353)	NCT03322540	Pembrolizumab Plus Epacadostat vs Pembrolizumab Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-654-04/ECHO-305-04). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322540	Nicht E2
(354)	NCT03325166	Pembrolizumab and Magnetic Resonance Imaging With Ferumoxytol in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325166	Nicht E6
(355)	NCT03368222	Pembrolizumab and SBRT in Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368222	Nicht E6
(356)	NCT03373955	A Prospective Study of Constructing Immune Repertoire to Monitor the Therapeutic Effect in NSCLC Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03373955	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(357)	NCT03379441	Pembrolizumab (MK-3475) as Maintainance in Treated Patients With Unresectable Stage III NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379441	Nicht E1
(358)	NCT03380871	A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) With Pembrolizumab and Chemotherapy for Patients With Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03380871	Nicht E6
(359)	NCT03382899	Study of AM0010 With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone First-line Tx in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03382899	Nicht E2
(360)	NCT03396497	Study of LYC-55716 With Pembrolizumab in Adult Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396497	Nicht E6
(361)	NCT03411473	Study of AGEN1884 With Pembrolizumab in 1L NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03411473	Nicht E6
(362)	NCT03417882	GRN-1201 With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic PD-L1+ NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03417882	Nicht E6
(363)	NCT03425006	Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425006	Nicht E6
(364)	NCT03425643	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum Doublet Chemotherapy as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants With Resectable Stage IIB or IIIA Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-671/KEYNOTE-671). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425643	Nicht E1
(365)	NCT03436056	PembRolIzuMab and Stereotactic Body Radiotherapy In Metastatic Non-small-cell lunG Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03436056	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(366)	NCT03446911	Combining SBRT and Immunotherapy in Early Stage NSCLC Patients Planned for Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446911	Nicht E1
(367)	NCT03447678	Pembrolizumab in First Line Treatment of Advanced NSCLC Patients With PD-L1 Low Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447678	Nicht E6
(368)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With CPI-444 and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451	Nicht E2
(369)	NCT03473925	Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03473925	Nicht E2
(370)	NCT03474497	Intralesional IL-2, Hypofractionated Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497	Nicht E6
(371)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391	Nicht E2
(372)	NCT03515629	REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515629	Nicht E2
(373)	NCT03515837	Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Tyrosine Kinase Inhibitor- (TKI)-Resistant Epidermal Growth Factor Receptor-(EGFR)-Mutated Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-789/KEYNOTE-789). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515837	Nicht E1
(374)	NCT03516981	A Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab (MK-3475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-495). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516981	Nicht E2

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(375)	NCT03520686	QUILT-2.023: A Study of ALT-803, a Fusion Protein Activator of Natural Killer and T-Cells, in Combination With Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone as First-Line Treatment for Patients With Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03520686	Nicht E2
(376)	NCT03526887	Re-challenge Pembrolizumab Study as a Second or Further Line in Patients With Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03526887	Nicht E6
(377)	NCT03546361	Intratumoral Administration of CCL21-gene Modified Dendritic Cell With Intravenous Pembrolizumab for Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03546361	Nicht E6
(378)	NCT03559049	Rucaparib and Pembrolizumab for Maintenance Therapy in Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559049	Nicht E6
(379)	NCT03562871	IO102 With Pembrolizumab, With or Without Chemotherapy, as First-line Treatment of Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03562871	Nicht E7
(380)	NCT03571360	CTA Expression/Methylation and Response to Pembrolizumab of NSCLC Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03571360	Nicht E6
(381)	NCT03574220	Pembrolizumab After Lung SBRT for Medically Inoperable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574220	Nicht E6
(382)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590054	Nicht E6
(383)	NCT03625323	Combination Study With Soluble LAG-3 Fusion Protein Eftilagimod Alpha (IMP321) and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic NSCLC, or Recurrent PD-X Refractory NSCLC or With Recurrent or Metastatic HNSCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625323	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(384)	NCT03631199	Study of Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous NSCLC Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631199	Nicht E7
(385)	NCT03631706	M7824 Versus Pembrolizumab as a First-line (1L) Treatment in Participants With Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631706	Nicht E2
(386)	NCT03631784	A Trial of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799, MK-3475-799). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631784	Nicht E1
(387)	NCT03634241	Pembrolizumab in Treating Participants With Stage I-II Non-Small Cell Lung Cancer or High-Risk Pulmonary Nodules. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03634241	Nicht E1
(388)	NCT03637803	MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803	Nicht E6
(389)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03645928	Nicht E6
(390)	NCT03647163	Combination Therapy With Intravenous VSV-IFNß-NIS and Pembrolizumab in Refractory NSCLC and HCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647163	Nicht E6
(391)	NCT03656094	Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656094	Nicht E1
(392)	NCT03696212	Grapiprant (ARY-007) and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Post-PD-1/L1 NSCLC Adenocarcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03696212	Nicht E6

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(393)	NCT03715205	Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03715205	Nicht E6
(394)	NCT03735290	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILIxadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290	Nicht E2
(395)	NCT03769129	Evaluating the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Combined With MWA for Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769129	Nicht E2
(396)	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850	Nicht E6
(397)	PER-035-17	„A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF PEMBROLIZUMAB PLUS IPILIMUMAB VS PEMBROLIZUMAB PLUS PLACEBO IN PREVIOUSLY UNTREATED, STAGE IV, METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER SUBJECTS WHOSE TUMORS ARE PD-L1 POSITIVE (TPS ≥ 50%) (KEYNOTE-598)“. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-035-17	Nicht E2
(398)	PER-061-14	STUDY OF PEMBROLIZUMAB (MK-3475) COMPARED TO PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPIES IN PARTICIPANTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (MK-3475-042/KEYNOTE-042). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-061-14	Nicht E2
PharmNet.Bund			
(399)	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(400)	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(401)	2014-005614-29	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembrolizumab plus placebo in subjects with previously treated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer - Eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studie der Phase 2 zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von CC-486 (orales Azacitidin) in Kombination mit Pembrolizumab (MK-3475) im Vergleich zu Pembrolizumab plus Placebo bei Studienteilnehmern mit zuvor behandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastatischem nichtkleinzelligen Lungenkrebs.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(402)	2015-000575-27	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(403)	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC) - Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase II Studie zur Untersuchung einer Erhaltungstherapie durch Pembrolizumab nach einer platinbasierten Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierten, nicht-kleinzelligen Plattenepithelkarzinom der Lunge. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(404)	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(405)	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(406)	2016-004309-15	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial of Pembrolizumab (MK 3475/SCH900475) in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) for the First-line Treatment of Subjects with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-604). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(407)	2016-004364-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumors are PD-L1 Positive (TPS >= 50%) (KEYNOTE-598). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(408)	2017-000105-20	Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer - Neoadjuvante anti-PD-1 Immuntherapie bei operablem nichtkleinzelligenLungenkrebs. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(409)	2017-001832-21	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/-Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage IIB or IIIA Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-671). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(410)	2017-001841-28	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing High Levels of PD-L1. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(411)	2017-004188-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Tabelle 4-305: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zur zVT – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Register	**Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B2**	**Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D2**	**Eingeschlossene Registereinträge**
ClinicalTrials.gov	174	172 (Laufende Nr. 412 -583)	2
EU-CTR	40	38 (Laufende Nr. 584 - 621)	2
WHO-ICTRP	197	195 (Laufende Nr. 622 - 816)	2
PharmNet.Bund	15	14 (Laufende Nr. 817 - 830)	1
Summe	Σ = 426	Σ = 419	Σ = 7

Tabelle 4-306: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zur zVT – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Lfd Nr.	**Studien-ID**	**Titel der Studie**	**Ausschluss-grund**
ClinicalTrials.gov			
(412)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295827	Nicht E6
(413)	NCT01840579	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Advanced Solid Tumors and Pembrolizumab Combination Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer/ Extensive-disease Small Cell Lung Cancer (MK-3475-011/KEYNOTE-011). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840579	Nicht E6
(414)	NCT01905657	Study of Two Doses of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Docetaxel in Previously Treated Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-010/KEYNOTE-010). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905657	Nicht E1
(415)	NCT02007070	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-025/KEYNOTE-025). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007070	Nicht E6
(416)	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(417)	NCT02039674	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039674	Nicht E2
(418)	NCT02043665	CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665	Nicht E6
(419)	NCT02079636	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02079636	Nicht E6
(420)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085070	Nicht E6
(421)	NCT02122861	Phase 1 Study of Intradermal LV305 in Patients With Locally Advanced, Relapsed or Metastatic Cancer Expressing NY-ESO-1. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122861	Nicht E6
(422)	NCT02316002	Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316002	Nicht E6
(423)	NCT02343952	Consolidation Pembrolizumab Following Chemoradiation in Patients With Inoperable/Unresectable Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343952	Nicht E6
(424)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	Nicht E6
(425)	NCT02364609	Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364609	Nicht E6
(426)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376699	Nicht E6
(427)	NCT02382406	Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382406	Nicht E6
(428)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(429)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Sterotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407171	Nicht E6
(430)	NCT02422381	MK-3475 and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422381	Nicht E6
(431)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963	Nicht E6
(432)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136	Nicht E6
(433)	NCT02439450	A Study of Combination Therapies With Viagenpumatucel-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439450	Nicht E6
(434)	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324	Nicht E6
(435)	NCT02444741	MK-3475 and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444741	Nicht E2
(436)	NCT02448303	Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448303	Nicht E1
(437)	NCT02451930	A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451930	Nicht E6
(438)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452424	Nicht E6
(439)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(440)	NCT02492568	Pembrolizumab After SBRT Versus Pembrolizumab Alone in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492568	Nicht E1
(441)	NCT02504372	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Placebo for Participants With Non-small Cell Lung Cancer After Resection With or Without Standard Adjuvant Therapy (MK-3475-091/KEYNOTE-091). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504372	Nicht E1
(442)	NCT02511184	Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511184	Nicht E6
(443)	NCT02523469	ALT-803 Plus Nivolumab in Patients With Pretreated, Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523469	Nicht E6
(444)	NCT02546986	Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546986	Nicht E1
(445)	NCT02563548	Phase 1b Open-Label Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563548	Nicht E6
(446)	NCT02564380	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564380	Nicht E1
(447)	NCT02574598	MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574598	Nicht E1
(448)	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575404	Nicht E6
(449)	NCT02578680	Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578680	Nicht E2
(450)	NCT02581943	Effect of Pembrolizumab With or Without Carboplatin and Paclitaxel on Immune Response in Patients With Recurrent or Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581943	Nicht E2

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(451)	NCT02591615	Optimal Sequencing of Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in First-Line NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591615	Nicht E7
(452)	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595866	Nicht E6
(453)	NCT02621398	Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-IIIB Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621398	Nicht E6
(454)	NCT02638090	Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638090	Nicht E7
(455)	NCT02658097	A Randomized Two Arm Phase II Trial of Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658097	Nicht E1
(456)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661100	Nicht E6
(457)	NCT02666105	Exemestane in Post-Menopausal Women With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666105	Nicht E6
(458)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681549	Nicht E6
(459)	NCT02684461	Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684461	Nicht E1
(460)	NCT02705820	Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With NSCLC After First Line Platinum Doublet Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02705820	Nicht E6
(461)	NCT02706626	Trial of Brigatinib After Treatment With Next-Generation ALK Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706626	Nicht E6
(462)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710396	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(463)	NCT02713529	Safety and Efficacy Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713529	Nicht E6
(464)	NCT02733159	Pembrolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and a Performance Status 2. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733159	Nicht E6
(465)	NCT02733250	Pembrolizumab With Nab-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733250	Nicht E6
(466)	NCT02758587	Study of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758587	Nicht E6
(467)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760225	Nicht E6
(468)	NCT02775435	A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775435	Nicht E1
(469)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751	Nicht E6
(470)	NCT02818920	Neoadjuvant Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818920	Nicht E6
(471)	NCT02824965	Pembrolizumab + CVA21 in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824965	Nicht E6
(472)	NCT02835690	Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Non-Small-Cell Lung Cancer (MK-3475-032/KEYNOTE-032). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02835690	Nicht E2
(473)	NCT02840994	A Trial of CV301 in Combination With Anti-PD-1 Therapy in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840994	Nicht E6
(474)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858869	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(475)	NCT02862457	Study of Epacadostat (INCB024360) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) With Chemotherapy and Pembrolizumab Without Chemotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-434). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862457	Nicht E6
(476)	NCT02864394	Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Participants Previously Treated for Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-033). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864394	Nicht E1
(477)	NCT02879760	Oncolytic MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879760	Nicht E6
(478)	NCT02879994	Pembrolizumab in Treating Patients With EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879994	Nicht E6
(479)	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914	Nicht E6
(480)	NCT02909452	Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909452	Nicht E2
(481)	NCT02938624	Anti PD-1 Neo-adjuvant Treatment for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938624	Nicht E6
(482)	NCT02949843	Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949843	Nicht E6
(483)	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989	Nicht E6
(484)	NCT02955758	Pembrolizumab in Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955758	Nicht E6
(485)	NCT02959437	Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959437	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(486)	NCT02963610	Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963610	Nicht E6
(487)	NCT02987998	Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987998	Nicht E6
(488)	NCT02994576	Atezolizumab as Induction Therapy in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994576	Nicht E6
(489)	NCT02998567	Combination Study of Guadecitabine and Pembrolizumab.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998567	Nicht E6
(490)	NCT03003468	Pembrolizumab + Imprime PGG for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on First-Line Therapy: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-017. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003468	Nicht E6
(491)	NCT03004183	SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004183	Nicht E6
(492)	NCT03006887	Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887	Nicht E6
(493)	NCT03014648	Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014648	Nicht E6
(494)	NCT03035890	Hypofractionated Radiation Therapy to Improve Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035890	Nicht E6
(495)	NCT03049618	Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049618	Nicht E6
(496)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060	Nicht E6
(497)	NCT03053856	Adjuvant Pembrolizumab in N2 Positive Non-small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053856	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(498)	NCT03065764	89Zr-labeled Pembrolizumab in Patients With Non-small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065764	Nicht E6
(499)	NCT03083808	Phase II Trial of Continuation Therapy in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083808	Nicht E6
(500)	NCT03085914	A Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085914	Nicht E6
(501)	NCT03087760	Trial of Consolidation Pembrolizumab After Concurrent Chemotherapy and Proton Reirradiation for Thoracic Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087760	Nicht E6
(502)	NCT03134456	Pembrolizumab for Metastatic NSCLC Patients Expressing PD-L1 Who Have Their Own PDX. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03134456	Nicht E6
(503)	NCT03138889	A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) and of NKTR-214 in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138889	Nicht E6
(504)	NCT03157089	Testing Afatinib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Lung. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157089	Nicht E6
(505)	NCT03166254	Combination of a Personalized Therapeutic Anti-tumor Vaccine With Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166254	Nicht E6
(506)	NCT03176173	Radical-Dose Image Guided Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Undergoing Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03176173	Nicht E6
(507)	NCT03184571	Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184571	Nicht E6
(508)	NCT03197467	Neoadjuvant Anti PD-1 Immunotherapy in Resectable Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197467	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(509)	NCT03217071	Pembrolizumab With and Without Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217071	Nicht E1
(510)	NCT03220477	Pembrolizumab (Immunotherapy Drug) in Combination With Guadecitabine and Mocetinostat (Epigenetic Drugs) for Patients With Advanced Lung Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220477	Nicht E6
(511)	NCT03224871	A Pilot Study of Interlesional IL-2 and RT in Patients With NSCLC.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224871	Nicht E6
(512)	NCT03225664	BATTLE-2 Program - A Biomarker-Integrated Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225664	Nicht E1
(513)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of ALT-803 in Combination With Pembrolizumab or Nivolumab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	Nicht E6
(514)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278	Nicht E6
(515)	NCT03233724	The Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in Combination With Oral Decitabine and Tetrahydrouridine as First-Line Therapy for Inoperable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233724	Nicht E6
(516)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E6
(517)	NCT03242915	Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Doublet Chemotherapy in Patients With EGFR Mutation and ALK Positive NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) With Progressive Disease Following Prior Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03242915	Nicht E6
(518)	NCT03245177	Pembrolizumab in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245177	Nicht E6
(519)	NCT03257722	Pembrolizumab + Idelalisib for Lung Cancer Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257722	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(520)	NCT03259867	Combination of TATE and PD-1 Inhibitor in Liver Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259867	Nicht E6
(521)	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E6
(522)	NCT03293680	Pembrolizumab in Elderly Patients With Advanced Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03293680	Nicht E6
(523)	NCT03299088	Pembrolizumab and Trametinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and KRAS Gene Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299088	Nicht E6
(524)	NCT03302234	Study of Pembrolizumab Given With Ipilimumab or Placebo in Participants With Untreated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-598/KEYNOTE-598). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03302234	Nicht E7
(525)	NCT03307759	Sequencing of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Combination With PD-1 Blockade Using Pembrolizumab in Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03307759	Nicht E7
(526)	NCT03307785	Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03307785	Nicht E6
(527)	NCT03311672	T-Cell PET Imaging With [18F]F-AraG in Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311672	Nicht E6
(528)	NCT03313804	Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313804	Nicht E6
(529)	NCT03322540	Pembrolizumab Plus Epacadostat vs Pembrolizumab Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-654-04/ECHO-305-04). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322540	Nicht E7
(530)	NCT03322566	Randomized Phase 2 Study of Pembrolizumab Plus Epacadostat With Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-715-05/ECHO-306-05). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322566	Nicht E2

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(531)	NCT03325166	Pembrolizumab and Magnetic Resonance Imaging With Ferumoxytol in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325166	Nicht E6
(532)	NCT03360630	Anti-PD-1 Alone or Combined With Autologous Cell Therapy in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360630	Nicht E2
(533)	NCT03361228	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epacadostat, With or Without Pembrolizumab, in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361228	Nicht E6
(534)	NCT03368222	Pembrolizumab and SBRT in Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368222	Nicht E6
(535)	NCT03371992	Pilot Study of Nilogen 3D-EX and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 or Anti-PDL1 in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371992	Nicht E6
(536)	NCT03373955	A Prospective Study of Constructing Immune Repertoire to Monitor the Therapeutic Effect in NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373955	Nicht E6
(537)	NCT03379441	Pembrolizumab (MK-3475) as Maintainance in Treated Patients With Unresectable Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379441	Nicht E1
(538)	NCT03380871	A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) With Pembrolizumab and Chemotherapy for Patients With Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380871	Nicht E6
(539)	NCT03382899	Study of AM0010 With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone First-line Tx in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382899	Nicht E7
(540)	NCT03396497	Study of LYC-55716 With Pembrolizumab in Adult Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396497	Nicht E6
(541)	NCT03411473	Study of AGEN1884 With Pembrolizumab in 1L NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03411473	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(542)	NCT03417882	GRN-1201 With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic PD-L1+ NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417882	Nicht E6
(543)	NCT03425006	Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425006	Nicht E6
(544)	NCT03425643	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum Doublet Chemotherapy as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants With Resectable Stage IIB or IIIA Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-671/KEYNOTE-671). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425643	Nicht E1
(545)	NCT03436056	PembRolIzuMab and Stereotactic Body Radiotherapy In Metastatic Non-small-cell lunG Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436056	Nicht E6
(546)	NCT03446911	Combining SBRT and Immunotherapy in Early Stage NSCLC Patients Planned for Surgery. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446911	Nicht E1
(547)	NCT03447678	Pembrolizumab in First Line Treatment of Advanced NSCLC Patients With PD-L1 Low Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447678	Nicht E6
(548)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With CPI-444 and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451	Nicht E2
(549)	NCT03473925	Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473925	Nicht E2
(550)	NCT03474497	Intralesional IL-2, Hypofractionated Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497	Nicht E6
(551)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391	Nicht E1
(552)	NCT03515629	REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515629	Nicht E7

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(553)	NCT03515837	Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Tyrosine Kinase Inhibitor- (TKI)-Resistant Epidermal Growth Factor Receptor- (EGFR)-Mutated Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-789/KEYNOTE-789). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515837	Nicht E1
(554)	NCT03516981	A Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab (MK-3475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-495). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516981	Nicht E2
(555)	NCT03520686	QUILT-2.023: A Study of ALT-803, a Fusion Protein Activator of Natural Killer and T-Cells, in Combination With Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone as First-Line Treatment for Patients With Metastatic NSCLC.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520686	Nicht E7
(556)	NCT03523702	The Selective Personalized Radio-Immunotherapy for Locally Advanced NSCLC Trial.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523702	Nicht E6
(557)	NCT03525782	Anti-MUC1 CAR T Cells and PD-1 Knockout Engineered T Cells for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525782	Nicht E2
(558)	NCT03526887	Re-challenge Pembrolizumab Study as a Second or Further Line in Patients With Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526887	Nicht E6
(559)	NCT03546361	Intratumoral Administration of CCL21-gene Modified Dendritic Cell With Intravenous Pembrolizumab for Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546361	Nicht E6
(560)	NCT03559049	Rucaparib and Pembrolizumab for Maintenance Therapy in Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559049	Nicht E6
(561)	NCT03562871	IO102 With Pembrolizumab, With or Without Chemotherapy, as First-line Treatment of Metastatic NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03562871	Nicht E7
(562)	NCT03571360	CTA Expression/Methylation and Response to Pembrolizumab of NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571360	Nicht E6
(563)	NCT03574220	Pembrolizumab After Lung SBRT for Medically Inoperable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574220	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(564)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590054	Nicht E6
(565)	NCT03625323	Combination Study With Soluble LAG-3 Fusion Protein Eftilagimod Alpha (IMP321) and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic NSCLC, or Recurrent PD-X Refractory NSCLC or With Recurrent or Metastatic HNSCC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625323	Nicht E6
(566)	NCT03631199	Study of Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous NSCLC Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631199	Nicht E2
(567)	NCT03631706	M7824 Versus Pembrolizumab as a First-line (1L) Treatment in Participants With Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631706	Nicht E7
(568)	NCT03631784	A Trial of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799, MK-3475-799).. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631784	Nicht E1
(569)	NCT03634241	Pembrolizumab in Treating Participants With Stage I-II Non-Small Cell Lung Cancer or High-Risk Pulmonary Nodules. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634241	Nicht E1
(570)	NCT03637803	MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803	Nicht E6
(571)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645928	Nicht E6
(572)	NCT03647163	Combination Therapy With Intravenous VSV-IFNβ-NIS and Pembrolizumab in Refractory NSCLC and HCC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647163	Nicht E6
(573)	NCT03656094	Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656094	Nicht E1

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(574)	NCT03664024	Biomarkers of Response to Pembrolizumab Combined With Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782, MK-3475-782). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03664024	Nicht E6
(575)	NCT03674567	Dose Escalation and Expansion Study of FLX475 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674567	Nicht E6
(576)	NCT03696212	Grapiprant (ARY-007) and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Post-PD-1/L1 NSCLC Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696212	Nicht E6
(577)	NCT03709706	Pilot Immunotherapy With Autologous T-cells Specific for New York Esophageal Antigen-1 (NY-ESO-1)/ Cancer-testis Antigen-2 (LAGE-1a)-Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Either Alone or in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709706	Nicht E2
(578)	NCT03715205	Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715205	Nicht E6
(579)	NCT03735290	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILIxadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735290	Nicht E7
(580)	NCT03769129	Evaluating the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Combined With MWA for Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769129	Nicht E2
(581)	NCT03774732	PD-(L)1 Inhibitors With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774732	Nicht E7
(582)	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850	Nicht E6
(583)	NCT03793179	Firstline Pembrolizumab With or Without Pemetrexed and Carboplatin in Treating Patients With Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793179	Nicht E7

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
EU-CTR			
(584)	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19	Nicht E1
(585)	2014-003673-42	SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42	Nicht E1
(586)	2014-005118-49	Randomized Phase II, 2-arm study of Pembrolizumab after high dose radiation (SBRT) versus Pembrolizumab alone in patients with advanced non-small cell lung cancer. Acronym: PEMBRO-RT study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005118-49	Nicht E1
(587)	2014-005614-29	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembroliz.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005614-29	Nicht E2
(588)	2015-000575-27	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000575-27	Nicht E1
(589)	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lun.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001123-22	Nicht E1
(590)	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41	Nicht E6
(591)	2015-002241-55	A phase II trial of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer and a performance status of 2. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002241-55	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(592)	2015-003694-15	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KE.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15	Nicht E2
(593)	2015-004260-10	89Zirconium-labeled pembrolizumab as predictive imaging biomarker of response and toxicity in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer – a feasibility study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004260-10	Nicht E6
(594)	2015-005156-94	Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94	Nicht E6
(595)	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cance.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000229-38	Nicht E1
(596)	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001080-36	Nicht E6
(597)	2016-002718-32	A Phase III Randomized, Open-Label Clinical Trial of BBI-608 plus Weekly Paclitaxel versus Weekly Paclitaxel Alone in Patients with Advanced, Previously Treated, Non-Squamous Non-Small Cell Lung Ca.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002718-32	Nicht E2
(598)	2016-003609-32	A Phase II Multi Center Study of BGB324 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003609-32	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(599)	2016-003819-36	Combining SBRT and pembrolizumab in early stage non-small cellular lungcancer patients planned for surgery: exploring safety and immunological proof of principle.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003819-36	Nicht E1
(600)	2016-004289-25	A Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced S.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25	Nicht E6
(601)	2016-004353-32	Survival, quality of life and self-reported outcomes of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), treated with pembrolizumab (MK-3475) in the first line setting. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004353-32	Nicht E6
(602)	2016-004364-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004364-20	Nicht E7
(603)	2016-004678-16	A Phase ½, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16	Nicht E6
(604)	2016-005042-37	A phase II, open label, non-randomised study of afatinib in combination with pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the lung. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005042-37	Nicht E6
(605)	2017-000105-20	Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000105-20	Nicht E6
(606)	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(607)	2017-001041-27	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001041-27	Nicht E7
(608)	2017-001111-36	An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36	Nicht E6
(609)	2017-001810-27	A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Pl.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001810-27	Nicht E7
(610)	2017-001832-21	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/-Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage IIB or IIIA Non-small .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001832-21	Nicht E1
(611)	2017-001841-28	A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Ce.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001841-28	Nicht E7
(612)	2017-002474-39	An open labelled first human dose phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO immunotherapy in patients with locally advanced or me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39	Nicht E6
(613)	2017-003134-85	A Phase 2 Precision Oncology Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab- (MK-3475, SCH 900475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-495; KeyImPaCT). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003134-85	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(614)	2017-003947-39	A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challange as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39	Nicht E6
(615)	2017-004188-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004188-11	Nicht E1
(616)	2018-000139-28	An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination with Pembrolizumab, with or without Chemotherapy, as First-line Treatment for Patients wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000139-28	Nicht E2
(617)	2018-000714-37	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Platinum Doublet Chemotherapy and Radiotherapy for Participants with Unresectable, Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung Canc.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000714-37	Nicht E6
(618)	2018-001316-29	A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001316-29	Nicht E1
(619)	2018-001517-32	A Phase II, Multicenter, Randomized, Open- Label, Controlled Study of M7824 versus Pembrolizumab as a First-line Treatment in Patients with PD-L1 Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001517-32	Nicht E7
(620)	2018-001547-32	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first lin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001547-32	Nicht E2

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(621)	2018-002598-22	A Phase II Trial to Investigate Genetic Markers of Response to Pembrolizumab (MK-3475, SCH 900475) Combined with Chemotherapy as a First-line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002598-22	Nicht E6
WHO-ICTRP			
(622)	ACTRN12617001061325	Study To assess the safety and tolerability of AGEN1884 administered in combination with pembrolizumab as a first-line treatment of subjects with metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001061325	Nicht E6
(623)	EUCTR2012-004391-19-CZ	MK-3475 vs. Docetaxel in Second-Line Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004391-19-CZ	Nicht E1
(624)	EUCTR2014-005118-49-NL	Pembrolizumab after high dose radiation versus Pembrolizumab alone in patients with non-small cell lung cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005118-49-NL	Nicht E1
(625)	EUCTR2014-005614-29-DE	A clinical trial to evaluate if CC-486 plus pembrolizumab works and is safe in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer who have previously received platinum containing treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005614-29-DE	Nicht E2
(626)	EUCTR2015-000575-27-IE	Immunotherapeutic treatment with Pembrolizumab (antibody) in patients with early stage non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000575-27-IE	Nicht E1
(627)	EUCTR2015-001123-22-DE	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001123-22-DE	Nicht E1
(628)	EUCTR2015-002241-55-GB	A phase II trial of MK-3475 in patients with non-small cell lung cancer with a performance status of 2. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002241-55-GB	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(629)	EUCTR2015-004260-10-NL	89Zirconium-labeled pembrolizumab in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer – a feasibility study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004260-10-NL	Nicht E6
(630)	EUCTR2015-005156-94-BE	Study of Abemaciclib with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE	Nicht E6
(631)	EUCTR2016-000229-38-DE	Phase III study of carboplatin and paclitaxel or nano particle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) with or without pembrolizumab in first line metastatic squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000229-38-DE	Nicht E1
(632)	EUCTR2016-001080-36-BE	Safety Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001080-36-BE	Nicht E6
(633)	EUCTR2016-003819-36-NL	Combining radiotherapy and immunotherapy in early stage non-small-cell lung cancer patients: exploring safety and immunological proof of principle. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003819-36-NL	Nicht E1
(634)	EUCTR2016-004289-25-ES	A Phase ½ Study of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat Advanced Solid Tumors including Lung and Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-ES	Nicht E6
(635)	EUCTR2016-004289-25-GB	A Phase ½ Study of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat Advanced Solid Tumors including Lung and Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-GB	Nicht E6
(636)	EUCTR2016-004353-32-ES	Pembrolizumab (MK-3475) in elderly patients with non-small cell lung cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004353-32-ES	Nicht E6
(637)	EUCTR2016-004364-20-DE	Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-DE	Nicht E7

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(638)	EUCTR2016-004364-20-HU	Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-HU	Nicht E7
(639)	EUCTR2016-004364-20-IE	Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-IE	Nicht E7
(640)	EUCTR2017-000105-20-DE	Administration of an anti-cancer therapy, which is based on release of brakes in the natural immune response, in patients which are planned to subsequently undergo surgery for removal of their non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000105-20-DE	Nicht E6
(641)	EUCTR2017-000300-26-ES	Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES	Nicht E6
(642)	EUCTR2017-000689-30-AT	Expression/DNA methylation of cancer testis antigens may predict response to pembrolizumab in pretreated NSCLC patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000689-30-AT	Nicht E6
(643)	EUCTR2017-001041-27-LT	A study of REGN2810 (Cemiplimab, Anti-PD-1 Antibody), Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody), and Platinum-based Doublet Chemotherapy versus pembrolizumab in patients with lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001041-27-LT	Nicht E7
(644)	EUCTR2017-001041-27-NL	A study of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody), and Platinum-based Doublet Chemotherapy versus pembrolizumab in patients with lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001041-27-NL	Nicht E7
(645)	EUCTR2017-001810-27-DE	Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-DE	Nicht E7
(646)	EUCTR2017-001810-27-ES	Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-ES	Nicht E7

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(647)	EUCTR2017-001810-27-FR	Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-FR	Nicht E7
(648)	EUCTR2017-001810-27-HU	Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-HU	Nicht E7
(649)	EUCTR2017-001810-27-IE	Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-IE	Nicht E7
(650)	EUCTR2017-001832-21-ES	Chemo +/- Pembrolizumab (MK-3475) as Perioperative Therapy for Resectable Stage IIB or IIIA NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001832-21-ES	Nicht E1
(651)	EUCTR2017-001841-28-DK	Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-DK	Nicht E7
(652)	EUCTR2017-001841-28-EE	Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-EE	Nicht E7
(653)	EUCTR2017-001841-28-ES	Phase 3 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-ES	Nicht E7
(654)	EUCTR2017-001841-28-IT	Phase 3 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-IT	Nicht E7
(655)	EUCTR2017-001841-28-PL	Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-PL	Nicht E7
(656)	EUCTR2017-003947-39-ES	Study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challange in patients with advanced non - small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003947-39-ES	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(657)	EUCTR2017-004188-11-SE	Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-Squamous NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004188-11-SE	Nicht E1
(658)	EUCTR2018-000139-28-ES	A study investigating the use of IO102 in combination with pembrolizumab, with or without chemotherapy, for patients with metastatic non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000139-28-ES	Nicht E2
(659)	EUCTR2018-000714-37-ES	Phase 2 Trial of Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000714-37-ES	Nicht E6
(660)	EUCTR2018-002598-22-ES	Biomarkers of Response to Pembrolizumab Combined with Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote-782). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002598-22-ES	Nicht E6
(661)	ISRCTN14634058	PARIS-Pembrolizumab in combination with radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14634058	Nicht E6
(662)	JPRN-JapicCTI-163371	An Open Label Multicenter Phase 1b Study with Expansion Cohorts to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Necitumumab with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Non Small Cell Lung Cancer and Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (I4X-MC-JFCQ). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163371	Nicht E1
(663)	JPRN-JapicCTI-184197	REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184197	Nicht E7
(664)	JPRN-UMIN000026258	Accompanying research of Phase II study for efficacy and safety of pembrolizumab for the cytotoxic chemotherapy unfit previously untreated patients highly expressing PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer (1888). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026258	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(665)	JPRN-UMIN000026259	Phase II study for efficacy and safety of pembrolizumab for chemotherapy unfit previously untreated patients highly expressing PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: Single arm Non-randomized]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026259	Nicht E6
(666)	JPRN-UMIN000026730	Usefulness of FDG-PET/CT to predict the response after pembrolizumab in patients with PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026730	Nicht E6
(667)	JPRN-UMIN000026793	Prospective observational study of biomarkers to predict efficacy after Pembrolizumab in patients with PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026793	Nicht E6
(668)	JPRN-UMIN000029601	Safety and efficacy of pembrolizumab as first-line treatment in non-small cell lung cancer patients with poor performance status: a pilot study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029601	Nicht E6
(669)	JPRN-UMIN000029602	Safety and efficacy of pembrolizumab as first-line treatment in elderly patients with non-small cell lung cancer: a pilot study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029602	Nicht E6
(670)	JPRN-UMIN000030782	Phase II study for efficacy and safety of pembrolizumab for the cytotoxic chemotherapy unfit previously treated PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030782	Nicht E6
(671)	JPRN-UMIN000030955	Pembrolizumab as first-line therapy in poor performance status patients with advanced non-small-cell lung cancer highly expressing PD-L1: an open-label, single arm, multicenter, phase II study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030955	Nicht E6
(672)	JPRN-UMIN000032470	Malutiple-institutional observational surveillance of Pembrolizumab as a first line treatment for non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032470	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(673)	JPRN-UMIN000034302	Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302	Nicht E6
(674)	JPRN-UMIN000034757	Phase II trial of pembrolizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression in patients with poor performance status 1801. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034757	Nicht E6
(675)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01295827	Nicht E6
(676)	NCT01840579	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Advanced Solid Tumors and Pembrolizumab Combination Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer/ Extensive-disease Small Cell Lung Cancer (MK-3475-011/KEYNOTE-011). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01840579	Nicht E6
(677)	NCT02007070	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-025/KEYNOTE-025). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02007070	Nicht E6
(678)	NCT02009449	A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449	Nicht E6
(679)	NCT02039674	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02039674	Nicht E2
(680)	NCT02043665	CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043665	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(681)	NCT02079636	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02079636	Nicht E6
(682)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02085070	Nicht E6
(683)	NCT02316002	Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02316002	Nicht E6
(684)	NCT02343952	Consolidation Pembrolizumab Following Chemoradiation in Patients With Inoperable/Unresectable Stage III NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343952	Nicht E6
(685)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955	Nicht E6
(686)	NCT02364609	Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364609	Nicht E6
(687)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376699	Nicht E6
(688)	NCT02382406	Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02382406	Nicht E6
(689)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Sterotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407171	Nicht E6
(690)	NCT02422381	MK-3475 and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422381	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(691)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	Nicht E6
(692)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136	Nicht E6
(693)	NCT02439450	A Study of Combination Therapies With Viagenpumatucel-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02439450	Nicht E6
(694)	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443324	Nicht E6
(695)	NCT02444741	MK-3475 and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02444741	Nicht E2
(696)	NCT02448303	Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448303	Nicht E1
(697)	NCT02451930	A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451930	Nicht E6
(698)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424	Nicht E6
(699)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475213	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(700)	NCT02492568	Pembrolizumab After SBRT Versus Pembrolizumab Alone in Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02492568	Nicht E1
(701)	NCT02511184	Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02511184	Nicht E6
(702)	NCT02546986	Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02546986	Nicht E1
(703)	NCT02563548	Phase 1b Open-Label Study of PEGPH20 With Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563548	Nicht E6
(704)	NCT02564380	Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564380	Nicht E1
(705)	NCT02574598	MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02574598	Nicht E1
(706)	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575404	Nicht E6
(707)	NCT02578680	Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578680	Nicht E2
(708)	NCT02581943	Effect of Pembrolizumab With or Without Carboplatin and Paclitaxel on Immune Response in Patients With Recurrent or Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581943	Nicht E2

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(709)	NCT02591615	Optimal Sequencing of Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in First-Line NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591615	Nicht E7
(710)	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595866	Nicht E6
(711)	NCT02621398	Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-IIIB Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621398	Nicht E6
(712)	NCT02638090	Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638090	Nicht E7
(713)	NCT02658097	A Randomized Two Arm Phase II Trial of Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658097	Nicht E1
(714)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100	Nicht E6
(715)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681549	Nicht E6
(716)	NCT02684461	Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684461	Nicht E1
(717)	NCT02705820	Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With NSCLC After First Line Platinum Doublet Chemotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02705820	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(718)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02710396	Nicht E6
(719)	NCT02733159	Pembrolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and a Performance Status 2. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733159	Nicht E6
(720)	NCT02733250	Pembrolizumab With Nab-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733250	Nicht E6
(721)	NCT02758587	Study of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758587	Nicht E6
(722)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760225	Nicht E6
(723)	NCT02775435	A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775435	Nicht E1
(724)	NCT02779751	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751	Nicht E6
(725)	NCT02818920	Neoadjuvant Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818920	Nicht E6
(726)	NCT02824965	Pembrolizumab + CVA21 in Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824965	Nicht E6
(727)	NCT02835690	Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Non-Small-Cell Lung Cancer (MK-3475-032/KEYNOTE-032). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02835690	Nicht E2

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(728)	NCT02840994	A Trial of CV301 in Combination With Anti-PD-1 Therapy in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02840994	Nicht E6
(729)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858869	Nicht E6
(730)	NCT02862457	Study of Epacadostat (INCB024360) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) With Chemotherapy and Pembrolizumab Without Chemotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-434). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02862457	Nicht E6
(731)	NCT02879760	Oncolytic MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879760	Nicht E6
(732)	NCT02879994	Pembrolizumab in Treating Patients With EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879994	Nicht E6
(733)	NCT02909452	Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02909452	Nicht E2
(734)	NCT02938624	Anti PD-1 Neo-adjuvant Treatment for NSCLC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938624	Nicht E6
(735)	NCT02949843	Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949843	Nicht E6
(736)	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(737)	NCT02955758	Pembrolizumab in Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955758	Nicht E6
(738)	NCT02959437	Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959437	Nicht E6
(739)	NCT02963610	Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963610	Nicht E6
(740)	NCT02987998	Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987998	Nicht E6
(741)	NCT03003468	Pembrolizumab + Imprime PGG for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on First-Line Therapy: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-017. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03003468	Nicht E6
(742)	NCT03004183	SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004183	Nicht E6
(743)	NCT03049618	Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03049618	Nicht E6
(744)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060	Nicht E6
(745)	NCT03053856	Adjuvant Pembrolizumab in N2 Positive Non-small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03053856	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(746)	NCT03065764	89Zr-labeled Pembrolizumab in Patients With Non-small-cell Lung Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065764	Nicht E6
(747)	NCT03083808	Phase II Trial of Continuation Therapy in Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03083808	Nicht E6
(748)	NCT03087760	Trial of Consolidation Pembrolizumab After Concurrent Chemotherapy and Proton Reirradiation for Thoracic Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03087760	Nicht E6
(749)	NCT03134456	Pembrolizumab for Metastatic NSCLC Patients Expressing PD-L1 Who Have Their Own PDX. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03134456	Nicht E6
(750)	NCT03138889	A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) and of NKTR-214 in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138889	Nicht E6
(751)	NCT03157089	Testing Afatinib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Lung. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03157089	Nicht E6
(752)	NCT03166254	Combination of a Personalized Therapeutic Anti-tumor Vaccine With Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03166254	Nicht E6
(753)	NCT03184571	Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03184571	Nicht E6
(754)	NCT03197467	Neoadjuvant Anti PD-1 Immunotherapy in Resectable Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197467	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(755)	NCT03217071	Pembrolizumab With and Without Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217071	Nicht E1
(756)	NCT03220477	Pembrolizumab (Immunotherapy Drug) in Combination With Guadecitabine and Mocetinostat (Epigenetic Drugs) for Patients With Advanced Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220477	Nicht E6
(757)	NCT03224871	A Pilot Study of Interlesional IL-2 and RT in Patients With NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03224871	Nicht E6
(758)	NCT03225664	BATTLE-2 Program - A Biomarker-Integrated Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03225664	Nicht E1
(759)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of ALT-803 in Combination With Pembrolizumab or Nivolumab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	Nicht E6
(760)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278	Nicht E6
(761)	NCT03233724	The Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in Combination With Oral Decitabine and Tetrahydrouridine as First-Line Therapy for Inoperable, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03233724	Nicht E6
(762)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(763)	NCT03242915	Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Doublet Chemotherapy in Patients With EGFR Mutation and ALK Positive NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) With Progressive Disease Following Prior Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03242915	Nicht E6
(764)	NCT03245177	Pembrolizumab in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03245177	Nicht E6
(765)	NCT03257722	Pembrolizumab + Idelalisib for Lung Cancer Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257722	Nicht E6
(766)	NCT03293680	Pembrolizumab in Elderly Patients With Advanced Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293680	Nicht E6
(767)	NCT03299088	Pembrolizumab and Trametinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and KRAS Gene Mutations. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03299088	Nicht E6
(768)	NCT03302234	Study of Pembrolizumab Given With Ipilimumab or Placebo in Participants With Untreated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-598/KEYNOTE-598). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03302234	Nicht E7
(769)	NCT03307759	Sequencing of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Combination With PD-1 Blockade Using Pembrolizumab in Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03307759	Nicht E2
(770)	NCT03311672	T-Cell PET Imaging With [18F]F-AraG in Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311672	Nicht E6
(771)	NCT03322540	Pembrolizumab Plus Epacadostat vs Pembrolizumab Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-654-04/ECHO-305-04). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322540	Nicht E7

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(772)	NCT03322566	Randomized Phase 2 Study of Pembrolizumab Plus Epacadostat With Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-715-05/ECHO-306-05). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322566	Nicht E2
(773)	NCT03325166	Pembrolizumab and Magnetic Resonance Imaging With Ferumoxytol in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325166	Nicht E6
(774)	NCT03368222	Pembrolizumab and SBRT in Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368222	Nicht E6
(775)	NCT03373955	A Prospective Study of Constructing Immune Repertoire to Monitor the Therapeutic Effect in NSCLC Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03373955	Nicht E6
(776)	NCT03379441	Pembrolizumab (MK-3475) as Maintainance in Treated Patients With Unresectable Stage III NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379441	Nicht E1
(777)	NCT03380871	A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) With Pembrolizumab and Chemotherapy for Patients With Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03380871	Nicht E6
(778)	NCT03382899	Study of AM0010 With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone First-line Tx in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03382899	Nicht E7
(779)	NCT03396497	Study of LYC-55716 With Pembrolizumab in Adult Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396497	Nicht E6
(780)	NCT03411473	Study of AGEN1884 With Pembrolizumab in 1L NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03411473	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(781)	NCT03417882	GRN-1201 With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic PD-L1+ NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03417882	Nicht E6
(782)	NCT03425006	Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425006	Nicht E6
(783)	NCT03425643	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum Doublet Chemotherapy as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants With Resectable Stage IIB or IIIA Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-671/KEYNOTE-671). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425643	Nicht E1
(784)	NCT03436056	PembRolIzuMab and Stereotactic Body Radiotherapy In Metastatic Non-small-cell lunG Cancer Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03436056	Nicht E6
(785)	NCT03446911	Combining SBRT and Immunotherapy in Early Stage NSCLC Patients Planned for Surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446911	Nicht E1
(786)	NCT03447678	Pembrolizumab in First Line Treatment of Advanced NSCLC Patients With PD-L1 Low Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447678	Nicht E6
(787)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With CPI-444 and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451	Nicht E2
(788)	NCT03473925	Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03473925	Nicht E2
(789)	NCT03474497	Intralesional IL-2, Hypofractionated Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(790)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391	Nicht E1
(791)	NCT03515629	REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515629	Nicht E7
(792)	NCT03515837	Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Tyrosine Kinase Inhibitor- (TKI)-Resistant Epidermal Growth Factor Receptor-(EGFR)-Mutated Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-789/KEYNOTE-789). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515837	Nicht E1
(793)	NCT03516981	A Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab (MK-3475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-495). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516981	Nicht E2
(794)	NCT03520686	QUILT-2.023: A Study of ALT-803, a Fusion Protein Activator of Natural Killer and T-Cells, in Combination With Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone as First-Line Treatment for Patients With Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03520686	Nicht E7
(795)	NCT03526887	Re-challenge Pembrolizumab Study as a Second or Further Line in Patients With Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03526887	Nicht E6
(796)	NCT03546361	Intratumoral Administration of CCL21-gene Modified Dendritic Cell With Intravenous Pembrolizumab for Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03546361	Nicht E6
(797)	NCT03559049	Rucaparib and Pembrolizumab for Maintenance Therapy in Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559049	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(798)	NCT03562871	IO102 With Pembrolizumab, With or Without Chemotherapy, as First-line Treatment of Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03562871	Nicht E7
(799)	NCT03571360	CTA Expression/Methylation and Response to Pembrolizumab of NSCLC Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03571360	Nicht E6
(800)	NCT03574220	Pembrolizumab After Lung SBRT for Medically Inoperable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574220	Nicht E6
(801)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590054	Nicht E6
(802)	NCT03625323	Combination Study With Soluble LAG-3 Fusion Protein Eftilagimod Alpha (IMP321) and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic NSCLC, or Recurrent PD-X Refractory NSCLC or With Recurrent or Metastatic HNSCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625323	Nicht E6
(803)	NCT03631199	Study of Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous NSCLC Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631199	Nicht E2
(804)	NCT03631706	M7824 Versus Pembrolizumab as a First-line (1L) Treatment in Participants With Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631706	Nicht E7
(805)	NCT03631784	A Trial of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799, MK-3475-799). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631784	Nicht E1

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(806)	NCT03634241	Pembrolizumab in Treating Participants With Stage I-II Non-Small Cell Lung Cancer or High-Risk Pulmonary Nodules. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03634241	Nicht E1
(807)	NCT03637803	MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803	Nicht E6
(808)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03645928	Nicht E6
(809)	NCT03647163	Combination Therapy With Intravenous VSV-IFNß-NIS and Pembrolizumab in Refractory NSCLC and HCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647163	Nicht E6
(810)	NCT03656094	Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656094	Nicht E1
(811)	NCT03696212	Grapiprant (ARY-007) and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Post-PD-1/L1 NSCLC Adenocarcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03696212	Nicht E6
(812)	NCT03715205	Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03715205	Nicht E6
(813)	NCT03735290	A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILIxadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290	Nicht E7
(814)	NCT03769129	Evaluating the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Combined With MWA for Advanced NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769129	Nicht E2

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(815)	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850	Nicht E6
(816)	PER-035-17	„A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF PEMBROLIZUMAB PLUS IPILIMUMAB VS PEMBROLIZUMAB PLUS PLACEBO IN PREVIOUSLY UNTREATED, STAGE IV, METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER SUBJECTS WHOSE TUMORS ARE PD-L1 POSITIVE (TPS ≥ 50%) (KEYNOTE-598)“. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-035-17	Nicht E7
PharmNet.Bund			
(817)	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(818)	2014-005614-29	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembrolizumab plus placebo in subjects with previously treated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer - Eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studie der Phase 2 zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von CC-486 (orales Azacitidin) in Kombination mit Pembrolizumab (MK-3475) im Vergleich zu Pembrolizumab plus Placebo bei Studienteilnehmern mit zuvor behandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastatischem nichtkleinzelligen Lungenkrebs.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(819)	2015-000575-27	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(820)	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC) - Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase II Studie zur Untersuchung einer Erhaltungstherapie durch Pembrolizumab nach einer platinbasierten Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierten, nicht-kleinzelligen Plattenepithelkarzinom der Lunge. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(821)	2015-003694-15	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(822)	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(823)	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6
(824)	2016-004309-15	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial of Pembrolizumab (MK 3475/SCH900475) in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) for the First-line Treatment of Subjects with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-604). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(825)	2016-004364-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumors are PD-L1 Positive (TPS >= 50%) (KEYNOTE-598). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(826)	2017-000105-20	Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer - Neoadjuvante anti-PD-1 Immuntherapie bei operablem nichtkleinzelligenLungenkrebs. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E6

Lfd Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(827)	2017-001810-27	A Randomized Phase 3 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) Alone or with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(828)	2017-001832-21	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/-Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage IIB or IIIA Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-671). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(829)	2017-001841-28	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing High Levels of PD-L1. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E7
(830)	2017-004188-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

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 4-307 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

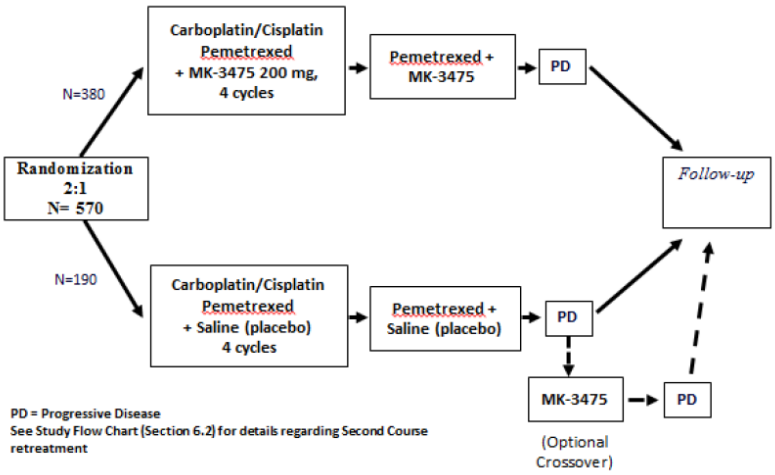
Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-307 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-307: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 189

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Studienziel** ist die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie versus platinbasierte Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht-plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung erhalten haben und keine EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen aufweisen, mittels: • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, das gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 (RECIST 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung (BICR) erhoben wird • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) Hypothesen: Die Verabreichung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie führt im Vergleich zu einer Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie zu einer Verlängerung des: • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, das gemäß RECIST 1.1 durch eine BICR erhoben wird • OS **Sekundäre Studienziele** für die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie versus platinbasierte Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht-plattenepithelialem NSCLC, die zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung erhalten haben und keine EGFR- oder ALK- positiven Tumormutationen aufweisen, ist die Untersuchung der Anti-Tumoraktivität von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie versus platinbasierte Chemotherapie mittels: • Objektiver Ansprechrate (ORR), das gemäß RECIST 1.1 durch eine BICR erhoben wird • Ansprechdauer (DOR), das gemäß RECIST 1.1 durch eine BICR erhoben wird

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sowie die Untersuchung der Verträglichkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie versus platinbasierte Chemotherapie mittels • Endpunkten zur Sicherheit und Verträglichkeit Hypothese: Die Verabreichung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie führt im Vergleich zu einer Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie zu einer Verbesserung der ORR, die gemäß RECIST Version 1.1 durch eine BICR erhoben wird. **Explorative Studienziele**: • Untersuchung des Effekts der PD-L1-Expressionslevel auf die Wirksamkeitsendpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, OS und ORR • Untersuchung der Anti-Tumoraktivität von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie versus platinbasierte Chemotherapie mittels: o Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, ORR und DOR, die gemäß RECIST 1.1 durch den Prüfarzt erhoben werden o Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, ORR und DOR, die gemäß irRECIST-Kriterien durch den Prüfarzt erhoben werden • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Pembrolizumab-Behandlung und Biomarkern, die das Ansprechen vorhersagen (z.B. PD-L1, genetische Variation, Serum sPD-L1) unter Verwendung von neuem oder archiviertem Formalin Fixed, Paraffin Embedded-Tumorgewebe und Blut, einschließlich Serum und Plasma • Untersuchung der Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vom Ausgangswert in der Biomarker positiven Subgruppe und in der gesamten Studienpopulation mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 Fragebogen • Untersuchung des Nutzens für den Patienten mittels EQ-5D Fragebogen • Pharmakokinetisches Profil bei Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie • Beurteilung der Genomsignaturen, die das Ansprechen eines Patienten für eine Therapie mit Pembrolizumab voraussagen. Unterschiedliche Genvariationen (Keimbahn und Tumor) werden anhand der klinischen Daten auf mögliche Assoziation mit dem Ansprechen ausgewertet • Untersuchung von Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und OS nach dem Crossover aus dem Placebo- in den Pembrolizumab-Arm

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, kontrollierte, multizentrische, doppelblinde, Phase-III Parallelgruppen-Studie. Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht-plattenepithelialem NSCLC, die keine EGFR-oder ALK- positiven Tumormutationen aufweisen, wurden im Verhältnis 2:1 (Pembrolizumab:Placebo) in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert: • Pembrolizumab 200 mg und Pemetrexed 500 mg/m² (mit zusätzlicher Vitaminsupplementation) und Cisplatin 75 mg/m² ODER Carboplatin AUC-Wert 5 am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen (q3w) für 4 Zyklen gefolgt von Pembrolizumab 200 mg für bis zu weitere 31 Zyklen oder bis einer der Gründe zum Studienabbruch eingetreten ist und Pemetrexed 500 mg/m² q3w bis einer der Gründe zum Studienabbruch eingetreten ist. • Placebo und Pemetrexed 500 mg/m² (mit zusätzlicher Vitaminsupplementation und Cisplatin 75 mg/m² ODER Carboplatin AUC-Wert 5 am ersten Tag eines Zyklus q3w für 4 Zyklen gefolgt von Placebo für bis zu weitere 31 Zyklen oder bis einer der Gründe zum Studienabbruch eingetreten ist und Pemetrexed 500 mg/m² q3w bis einer der Gründe zum Studienabbruch eingetreten ist. Patienten, die zuvor eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhielten, durften an der Studie teilnehmen, wenn die Therapie mindestens zwölf Monate vor Diagnose der metastasierenden Erkrankung abgeschlossen wurde. Die Patienten wurden vor der Randomisierung stratifiziert nach dem Raucherstatus (nie vs. ehemalig/aktuell), Cisplatin versus Carboplatin und dem Grad der PD-L1-Expression (Tumor Proportion Score [TPS]) ≥ 1 % vs. < 1 %). Patienten ohne schätzbaren PD-L1 Status, werden in die TPS < 1 %-Gruppe eingeschlossen. Patienten, die eine bestätigte Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, erhoben durch ein BICR erfahren haben, wurden entblindet und hatten die Möglichkeit die Therapie in der Crossover-Phase (Möglichkeit auf eine Pembrolizumab-Monotherapie zu wechseln), wie nachstehend aufgeführt, fortzusetzen: • Patienten, die platinbasierte Chemotherapie erhielten, haben die Möglichkeit eine open-label Pembrolizumab-Monotherapie bis zu maximal 35 Behandlungen zu erhalten. • Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten und bei denen trotz Progression ein klinischer Vorteil erwartet wird, haben die Möglichkeit eine open-label Pembrolizumab-Monotherapie bis zu maximal 35 Behandlungen zu erhalten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten mit einem kompletten Ansprechen (Complete Response) gemäß irRECIST können die Studienbehandlung vorzeitig beenden. Solche Patienten und Patienten, die die Behandlung nach 35 Zyklen regelhaft beenden, d.h. keine Progression oder Unverträglichkeiten zeigen, sind für die Teilnahme an der zweiten Phase der Studie (Follow-Up) geeignet. Erleiden diese Patienten nach Abschluss der Studie eine radiographisch gesicherte Progression der Erkrankung, so können sie nach Ermessen des Prüfarztes im Rahmen der zweiten Phase der Studie mit Pembrolizumab-Monotherapie behandelt werden. Ein etwaiges Ansprechen oder eine Progression im Verlauf der Follow-Up Phase der Studie wird nicht in der Auswertung des Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und ORR Endpunkte berücksichtigt. Nach Beendigung der Behandlung wird jeder Patient für mindestens 30 Tage zur Überwachung des Auftretens unerwünschter Ereignisse begleitet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden bis zu 90 Tage nach Ende der Studienbehandlung oder 30 Tage nach Beendigung der Behandlung bei Einleitung einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was früher Eintritt, erfasst. Die Patienten werden nach der Behandlung eine Nachsorge für den Krankheitsstatus erhalten, bis sie eine Nicht-Studien-Krebsbehandlung beginnen, einen Krankheitsprogress erleben, sterben, ihre Einwilligung zurückziehen oder bis zum Lost-to-Follow-Up. 
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 01 (global) vom 08. Oktober 2015** • Korrektur der Investigational New Drug Nummer für die Einreichung bei Zulassungsbehörden **Amendment 02 (global) vom 10. Februar 2016** • Die Zeiträume für das Berichten aller UE-Kategorien (UE, SUE, ECI und Schwangerschaften), wurden korrigiert • Das Einschlusskriterium, dass TSH innerhalb normaler Grenzen liegen muss, wurde entfernt, da TSH ein zu überwachender Sicherheitsparameter ist und kein Grund für den Ausschluss von Studienteilnehmern

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die Liste der zugelassenen und verbotenen Begleitmedikamente wurde aktualisiert. • Aktualisierung der erforderlichen Untersuchungen und des Zeitplans für die Pharmakokinetik, die Lebensqualität und den Sicherheits-Follow-Up **Amendment 03 (Japan, lokal) vom 12. Juli 2016** • Hinzufügen einer lokalen Laborbewertung, Pulsoximetrie beim Screening, vor der Verabreichung jeder Dosis der Studienbehandlung und während des Follow-up-Zeitraums für Pneumonitis und/oder interstitielle Lungenerkrankung • Zusätzliche Bewertung des serologischen Biomarkers für interstitielle Lungenerkrankungen (Sialyliertes Kohlenhydrat-Antigen KL-6 bei jedem Zyklus **Amendment 04 (global) vom 16. März 2017 und Amendment 05 (Japan, lokal) vom 20. März 2017** • Überarbeitung der SAP und der Ziele, um den Input der Food and Drug Administration zu berücksichtigen, der während des Typ-B-Meetings zum Studiendesign erzielt wurde • Zusätzliche Bewertung des serologischen Biomarkers für interstitielle Lungenerkrankungen (Sialyliertes Kohlenhydrat-Antigen KL-6 bei jedem Zyklus • Klärung des Ausschlusses von Patienten mit Hirnmetastasen und Patienten mit Lungenentzündung hinzugefügt • Zusätzliche Klarstellung bezüglich zulässiger Prämedikationen und anderer Begleittherapien hinzugefügt. • Klarstellung zur optionalen Crossover-Phase hinzugefügt. • Zusätzliche Hinweise zum Nachweis einer fortschreitenden Erkrankung hinzugefügt. • Zusätzliche Angaben zu Situationen, in denen eine Entblindung akzeptabel war eingefügt. **Amendment 06 (Japan, lokal) vom 03. Mai 2017** • Es wurde eine Erweiterungsstudie hinzugefügt, in der japanische Studienteilnehmer aufgenommen werden, nachdem die Aufnahme in die globale Studie abgeschlossen wurde, so dass zusätzliche Sicherheitsdaten für Japan gesammelt werden können. **Amendment 07 (global) vom 06. November 2017 und Amendment 08 (Japan, lokal) vom 06. November 2017** • Überarbeitung des SAP und der Ziele, um eine robustere Analyse der Daten zu ermöglichen, wobei der Schwerpunkt auf dem Gesamtüberleben (OS) und der Anpassung des alpha-spendings liegt, um die klinische Aussagekraft der Daten zu verbessern

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Zeitpunkt der Interimanalyse 1 (IA1) wurde auf den Zeitpunkt geändert, nachdem 370 Ereignisse zum Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beobachtet wurden. Der dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung zugeordnete Gesamtfehler vom Typ I unterliegt bei positivem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung -Test einem Rollover zum OS. Der dem OS zugeordnete Fehler vom Typ I wird bei positivem OS-Test auf Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung prolongiert. Der Gesamtfehler vom Typ I (von Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und OS) wird bei IA1 auf die objektive Ansprechrate (ORR) prolongiert, wenn sowohl der Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung - als auch der OS-Test positiv sind. Die Zwischenanalyse 2 (IA2) wird nach ca. 468 Ereignissen zum Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung durchgeführt und bewertet Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und OS. Die abschließende Analyse wird nach ca. 416 Todesfällen durchgeführt und bewertet die OS. ○ OS wurde zum primären Studienziel erhoben, ORR zu einem sekundären Studienziel • Die Richtlinien zur Dosisänderung und zum Toxizitätsmanagement wurden aktualisiert. • Zusätzliche Informationen über den Entblindungsprozess und die Anforderungen an die Berichterstattung über den Überlebensstatus. • Es wurde spezifiziert, dass Wirksamkeitsanalysen mit dem Full Analysis Set (FAS) durchgeführt werden können **Amendment 09 (global) vom 08.August 2018:** • Entnahme und Auswertung von Pharmakokinetik- und Anti-Drug-Antibody-Proben eingestellt • Interimanalyse 2 (IA2) entfällt: ○ Studienhypothese für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und OS (und ORR) bereits zum Zeitpunkt der ersten Interimanalyse (8. November 2017) bestätigt • Weitere editorische Anpassungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** 1) Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose des nicht-plattenepithelialem NSCLC vom Stadium IV (M1a oder M1b-AJCC 7. Edition) 2) Bestätigung, dass eine EGFR- oder ALK-gerichtete Therapie nicht angezeigt war (Dokumentation der Abwesenheit von tumoraktivierenden EGFR-Mutationen UND des Fehlens von ALK-Genumlagerungen ODER des Vorhandenseins einer K-Ras-Mutation)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3) Messbare Erkrankung nach RECIST-Kriterien (Version 1.1), ermittelt durch lokalen Prüfarzt / radiologische Untersuchungen. Zielläsionen, die sich in einem zuvor bestrahlten Gebiet befinden, gelten als messbar, wenn eine Progression der betroffenen Läsion nachgewiesen wurde 4) Keine vorangegangene systemische Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC. Patienten, die zuvor eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhielten, durften an der Studie teilnehmen, wenn die Therapie mindestens zwölf Monate vor Diagnose der metastasierenden Erkrankung abgeschlossen wurde. 5) Vorliegen von Tumorgewebe, das vor der Biopsie nicht bestrahlt wurde. Formalin-fixierte Proben die nach der Diagnose einer metastasierenden Erkrankung entnommen wurden, werden für die Bestimmung des PD-L1-Status vor der Randomisierung bevorzugt. Biopsien, die vor Erhalt der adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie entnommen wurden, sind zulässig, wenn eine erneute Biopsie nicht möglich ist. 6) Alter ≥ 18 Jahre am Tag der Einverständniserklärung 7) Eine Lebenserwartung von mindestens drei Monaten 8) ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 9) Adäquate Organfunktion gemäß folgender Laborwerte: - Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count): ≥ 1,500 mcL - Blutplättchen: ≥ 100,000/mcL - Hämoglobin: ≥ 9 g/dL oder ≥ 5,6 mmol/L (ohne eine Transfusion innerhalb von vier Wochen) - Berechnete Kreatinin-Clearance (CrCl): ≥ 50 mL/min - Serumbilirubin gesamt: ≤ 1,5 x Upper Limit of Normal (ULN) ODER direktes Bilirubin ≤ ULN für Patienten mit einem gesamt-Bilirubin-Level > 1,5 x ULN - Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT): ≤ 2,5 x ULN ODER ≤ 5 x ULN für Patienten mit Lebermetastasen - International Normalized Ratio oder Prothrombinzeit: ≤ 1.5 x ULN, es sei denn der Patient erhält eine Therapie mit Antikoagulantien - Aktivierte partielle Thromboplastinzeit oder partielle Thromboplastinzeit: ≤ 1,5 x ULN, es sei denn der Patient erhält eine Therapie mit Antikoagulantien 10) Schwangerschaft bei Frauen muss ausgeschlossen werden (negativer Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 72 Stunden vor Erhalt der ersten Studienmedikation. Falls der Urin-Schwangerschaftstest nicht negativ ist, muss ein Serum-Test erfolgen. 11) Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss die Bereitschaft zur Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode für den Studienverlauf bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis 180 Tage nach der letzten Dosis der Chemotherapeutika gemäß Protokoll gegeben sein (Hinweis: Abstinenz ist akzeptabel, wenn dies der übliche Lebensstil und die bevorzugte Empfängnisverhütung ist)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		12) Männlichen Patienten mit Partnerin im gebärfähigen Alter müssen zustimmen eine geeignete Verhütungsmethode anzuwenden, beginnend mit der ersten Dosis der Studienmedikation bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis 180 Tage nach der letzten Dosis der Chemotherapeutika gemäß Protokoll. Männer mit schwangerer Partnerin müssen der Verwendung eines Kondoms zustimmen; für die schwangere Partnerin ist keine zusätzliche Verhütungsmethode erforderlich (Hinweis: Abstinenz ist akzeptabel, wenn dies der übliche Lebensstil und die bevorzugte Empfängnisverhütung ist) 13) Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen sich zur zweifachen Empfängnisverhütung verpflichten 14) Der Patient hat sich freiwillig bereit erklärt, an der Studie teilzunehmen und eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben. **Ausschlusskriterien** 1) Vorliegen von überwiegend plattenepithelialem NSCLC. Tumoren mit unterschiedlichen histologischen Zelltypen werden nach den überwiegend vorliegenden Zelltypen kategorisiert. Sind kleinzellige Elemente des Tumors vorhanden, ist der Patient nicht für die Teilnahme an der Studie geeignet. 2) Der Patient nimmt zum Zeitpunkt der Studie, oder innerhalb von vier Wochen vor Pembrolizumab Anwendung, an einer anderen Studie teil und nimmt im Rahmen dieser Studie ein Prüfpräparat 3) Vorangegangene systemische zytotoxische Chemotherapie, antineoplastische biologische Therapie (z.B. Erlotinib, Crizotinib, Cetuximab) oder größere Operationen innerhalb von drei Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation 4) Strahlentherapie der Lunge (>30 Gy) innerhalb von sechs Monaten nach der ersten Dosis der Studienmedikation 5) Abgeschlossene palliative Strahlentherapie innerhalb von sieben Tagen nach der ersten Dosis der Studienmedikation 6) Die Anwendung einer anderen antineoplastischen Therapie während der Studie wird erwartet 7) Patienten, die ein Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor dem geplanten Start der Studienbehandlung erhielten 8) Vorliegen einer klinisch aktiven Divertikulitis, einem intraabdominalen Abszess, einer gastrointestinalen Obstruktion oder einer abdominalen Karzinose 9) Vorgeschichte einer vorangegangenen Malignität, es sei denn der Patient hat sich einer kurativen Behandlung unterzogen, ohne Nachweis eines Krankheitsrezidivs für eine Dauer von fünf Jahren nach dem Start dieser Therapie (Die Zeitvorgabe gilt nicht für den NSCLC-Tumor, für den ein Patient in die Studie aufgenommen wurde. Die Zeitvorgabe gilt auch nicht für Personen, mit erfolgreicher vollständiger Resektion eines Basalzellkarzinoms der Haut, oberflächlichen Blasenkarzinoms, Plattenepithelkarzinoms der Haut, in situ Gebärmutterhalskrebses oder anderer in situ Krebserkrankungen)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		10) Vorliegen von aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems und/oder karzinomatöse Meningitis. Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen können teilnehmen, sofern sie mindestens 2 Wochen klinisch stabil sind und keine Anzeichen für neue oder sich vergrößernde Hirnmetastasen vorliegen und sie keine Steroide innerhalb von drei Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation einnehmen. Stabile Hirnmetastasen nach dieser Definition sollten vor der ersten Dosis der Studienmedikation diagnostiziert werden. Patienten mit bekannten unbehandelten, asymptomatischen Hirnmetastasen (d.h. keine neurologischen Symptome, keine Notwendigkeit der Einnahme von Kortikosteroiden, kein oder minimales umliegendes Ödem und keine Läsion >1,5 cm) sind für die Teilnahme an der Studie geeignet, jedoch muss das Gehirn regelmäßig mittels bildgebendem Verfahren untersucht werden. 11) Durch andere monoklonale Antikörper ausgelöste schwere Überempfindlichkeitsreaktion 12) Bekannte Empfindlichkeit gegenüber einen der Bestandteile von Cisplatin, Carboplatin oder Pemetrexed 13) Vorliegen einer aktiven Autoimmunerkrankung, die eine systemische Behandlung innerhalb der letzten 2 Jahre erforderte (d.h. Verwendung von krankheitsmodifizierenden Mitteln (disease-modifying anti-rheumatic drugs), Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva). Eine Ersatztherapie wird nicht als eine Form der systemischen Behandlung angesehen (z.B. Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikosteroidersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz usw.) 14) Einnahme systemischer Steroide. Patienten mit Asthma, die eine intermittierende Anwendung von Bronchodilatatoren, inhalativen Steroiden oder lokalen Steroidinjektionen benötigen, werden nicht von der Studie ausgeschlossen. 15) Der Patient ist nicht in der Lage die Einnahme von Aspirin oder anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) für einen Zeitraum von 5 Tagen zu unterbrechen (8 Tage für lang wirksame Mittel, wie Piroxicam), mit Ausnahme einer Aspirindosis ≤ 1,3 g pro Tag. 16) Patient kann oder möchte keine Folsäure oder zusätzliches Vitamin B12 einnehmen 17) Vorbehandlung mit einem anti-PD-L1-, anti-PD-L1- oder anti-PD-L2-Wirkstoff oder einem Antikörper, der auf andere immunregulatorische Rezeptoren oder Mechanismen abzielt bzw. der Patient hat an einer anderen MK-3475 Studie teilgenommen und wurde mit MK-3475 behandelt. Beispiele für solche Antikörper sind (aber nicht ausschließlich) Antikörper gegen IDO (Indoleamine 2, 3-Dioxygenase), PD-L1, IL-2R, GITR (Glucocorticoid-induced TNFR-related protein) 18) Vorliegen einer aktiven, therapiebedürftigen Infektion 19) Vorgeschichte mit HIV (HIV 1/2 Antikörper positiv) 20) Vorliegen einer aktiven Hepatitis B oder C Erkrankung. Aktive Hepatitis B ist definiert als ein bekanntes positives HBV-Oberflächenantigen-Ergebnis. Aktive Hepatitis C wird durch ein bekanntes positives Hep C Ab-Ergebnis und bekannte quantitative Hepatitis-C-Virus-RNA-Ergebnisse definiert, die größer sind als die unteren Nachweisgrenzen des Assays.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>21) Der Patient hat gemäß Einschätzung des Prüfarztes eine Vorgeschichte oder bestehende Anzeichen einer Erkrankung, Therapie oder Laboranomalie, die die Ergebnisse der Studie verfälschen, die Teilnahme des Prüfungsteilnehmers während der gesamten Dauer der Studie stören oder nicht im besten Interesse des Patienten liegen.
22) Bekannte psychiatrische oder Substanzmissbrauchs-Störung, die eine Kooperation im Rahmen der Anforderungen der Studie stören würde
23) Regelmäßiger Konsum illegaler Drogen zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung oder Vorgeschichte (innerhalb des letzten Jahres) eines Substanzmissbrauchs (einschließlich Alkohol)
24) Vorliegen symptomatischer Aszites oder Pleuraerguss. Patienten, die nach Behandlung dieser Erkrankungen (einschließlich der therapeutischen Thorako- oder Parazentese) klinisch stabil sind, sind für die Teilnahme an der Studie geeignet.
25) Vorgeschichte einer (nicht infektiösen) Pneumonitis, die die Behandlung mit Steroiden erforderte, oder eine aktuelle Pneumonitis
26) Schwanger oder stillend, oder geplante Empfängnis oder Zeugung eines Kindes innerhalb der geplanten Studiendauer.</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td>Die Studie wurde an 143 Studienzentren in 16 Ländern durchgeführt:
<table>
<tr><th>Land</th><th>Anzahl der Zentren</th></tr>
<tr><td>Australien</td><td>8</td></tr>
<tr><td>Belgien</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Dänemark</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Deutschland</td><td>11</td></tr>
<tr><td>Finnland</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Frankreich</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Irland</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Israel</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Italien</td><td>12</td></tr>
<tr><td>Japan</td><td>4</td></tr>
<tr><td>Kanada</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Niederlande</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Österreich</td><td>8</td></tr>
<tr><td>Spanien</td><td>12</td></tr>
<tr><td>UK</td><td>7</td></tr>
<tr><td>USA</td><td>48</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht-plattenepithelialem NSCLC, die keine EGFR-oder ALK- positiven Tumormutationen aufweisen, wurden im Verhältnis 2:1 (Pembrolizumab:Placebo) in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert:</td></tr>
</table>

Interventionsarm

- Pembrolizumab 200 mg und Pemetrexed 500 mg/m² (mit zusätzlicher Vitaminzufuhr) und Cisplatin 75 mg/m² ODER Carboplatin AUC-Wert 5 am ersten Tag eines Zyklus q3w für 4 Zyklen gefolgt von Pembrolizumab 200 mg und Pemetrexed 500 mg/m² q3w bis zur Progression.

Kontrollarm

- Placebo und Pemetrexed 500 mg/m² (mit zusätzlicher Vitaminzufuhr) und Cisplatin 75 mg/m² ODER Carboplatin AUC-Wert 5 am ersten Tag eines Zyklus q3w für 4 Zyklen gefolgt von Placebo und Pemetrexed 500 mg/m² q3w bis zur Progression.

Intervention	Dosis/Wirkstärke	Dosisfrequenz	Anwendungsart	Regime
Pembrolizumab	200 mg	Q3W	i.v. Infusion	Tag 1 eines 21-Tage Zyklus
Placebo	n. z.	Q3W	i.v. Infusion	Tag 1 eines 21-Tage Zyklus
Pemetrexed	500 mg/m²	Q3W	i.v. Infusion	Tag 1 eines 21-Tage Zyklus
Cisplatin	75 mg/m²	Q3W	i.v. Infusion	Tag 1 eines 21-Tage Zyklus
Carboplatin	AUC 5	Q3W	i.v. Infusion	Tag 1 eines 21-Tage Zyklus

AUC: Area Under the Curve; i.v.: intravenös; n. z.: Nicht zutreffend; Q3W: alle drei Wochen

Die Studienmedikation kann ± 3 Tage von Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht werden (außer beim Zyklus 1, bei dem die Studienmedikation nur bis + 3 Tage von Tag 1 verabreicht werden kann). Die Studienbehandlung erfolgt ambulant.

Pembrolizumab/Placebo wird als 30-minütige i.v. Infusion, q3w verabreicht.

Pemetrexed 500 mg/m² wird als Infusion über 10 Minuten q3w verabreicht. Alle Patienten sollten eine geeignete Supplementierung mit Vitamin B12 und Folsäure gemäß folgendem Schema erhalten (gemäß lokaler Zulassung):

- Folsäure 350 – 1000 µg oral: mindestens 5 Dosen Folsäure müssen während der 7 Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed eingenommen werden, und die Folsäuredosierung muss während des gesamten Therapieverlaufs und 21 Tage nach der letzten Dosis Pemetrexed eingenommen werden
- Vitamin B12 1000 µg als intramuskuläre Injektion in der Woche vor der ersten Dosis von Pemetrexed und einmal alle 3 Zyklen danach. Nachfolgende Vitamin B12-Injektionen können am selben Tag wie die Verabreichung von Pemetrexed verabreicht werden.
- Dexamethason-Prophylaxe 4 mg, oral zweimal täglich (oder gleichwertige Anwendung). Einzunehmen am Tag vor, am selben Tag und am Tag nach der Pemetrexed-Verabreichung. Höhere oder zusätzliche Dosen sind für die antiemetische Prophylaxe

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		während der Zyklen 1 - 4 zulässig, dürfen jedoch die Dosen in den MASCC-Richtlinien nicht überschreiten. Cisplatin 75 mg/m² sollte ca. 30 Minuten nach der Pemetrexed Infusion für die ersten 4 Zyklen infundiert werden und sollte unmittelbar vor und nach der Hydratation gemäß lokaler Zulassung verabreicht werden. Carboplatin AUC 5 wird als i.v.-Infusion über 15-60 Minuten q3w für 4 Zyklen sofort nach Pemetrexed gemäß lokaler Zulassung verabreicht. Eine antiemetische Therapie sollte den MASCC-Richtlinien folgen (http://www.mascc.org/antiemeticguidelines) und für die ersten vier Zyklen einen 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten, Dexamethason (oder gleichwertig) und Aprepitant (oder gleichwertig) gemäß den MASCC-Richtlinien enthalten. Die Behandlung mit Pembrolizumab wird so lange fortgesetzt, bis insgesamt 35 Behandlungen stattgefunden haben, bis zur dokumentierten Krankheitsprogression, bis zum Auftreten unzumutbarer unerwünschter Ereignisse oder interkurrenter Erkrankungen, bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten, bis zur Schwangerschaft des Patienten, bis Nichteinhaltung der Compliance der Behandlung, bis zur Nichterfüllung verfahrensrechtlicher Voraussetzungen oder administrativer Gründe. Patienten, die ein vollständiges Ansprechen erreicht haben, durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen. Patienten, die eine bestätigte Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 erhoben durch ein BICR erfahren haben, wurden entblindet und hatten die Möglichkeit die Therapie in der Crossover-Phase, wie nachstehend aufgeführt, fortzusetzen: • Patienten, die platinbasierte Chemotherapie erhielten, haben die Möglichkeit eine open-label Pembrolizumab-Monotherapie bis zu maximal 35 Zyklen zu erhalten. • Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie erhielten und bei denen trotz Progression ein klinischer Vorteil erwartet wird, haben die Möglichkeit eine open-label Pembrolizumab-Monotherapie bis zu maximal 35 Zyklen zu erhalten. Patienten mit einem kompletten Ansprechen (Complete Response) gemäß irRECIST können die Studienbehandlung vorzeitig beenden. Solche Patienten und Patienten, die die Behandlung nach 35 Zyklen regelhaft beenden, d.h. keine Progression oder Unverträglichkeiten zeigen, sind für die Teilnahme an der zweiten Phase der Studie geeignet. Erleiden diese Patienten nach Abschluss der Studie eine radiographisch gesicherte Progression der Erkrankung, so können sie nach Ermessen des Prüfarztes im Rahmen der zweiten Phase der Studie mit Pembrolizumab-Monotherapie behandelt werden. Ein etwaiges Ansprechen oder eine Progression im Verlauf der zweiten Phase der Studie wird nicht in der Auswertung des Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und ORR Endpunkte berücksichtigt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nach Beendigung der Behandlung wird jeder Patient für mindestens 30 Tage zur Überwachung des Auftretens unerwünschter Ereignisse beobachtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden bis zu 90 Tage nach Ende der Studienbehandlung oder 30 Tage nach Beendigung der Behandlung bei Einleitung einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was früher Eintritt, erfasst. Die Patienten werden nach der Behandlung eine Nachsorge für den Krankheitsstatus erhalten, bis sie eine Nicht-Studien-Krebsbehandlung beginnen, einen Krankheitsprogress erleben, sterben, ihre Einwilligung zurückziehen oder bis zum Lost-to-Follow-Up.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Primäre Zielkriterien:</u>** • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung gemäß RECIST 1.1 durch BICR • Gesamtüberleben (OS) **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** • ORR gemäß RECIST 1.1 durch BICR • DOR gemäß RECIST 1.1 durch BICR • Endpunkten zur Sicherheit und Verträglichkeit o Unerwünschte Ereignisse (UE) o Schwerwiegende UE (SUE) o UE CTCAE-Grad 3-5 o Therapieassoziierte UE o Therapieassoziierte SUE o Therapieassoziierte UE CTCAE-Grad 3-5 o Dosisänderung aufgrund von UE o Therapieabbruch aufgrund von UE o Todesfälle o Unerwünschte Ereignisse, SOC oder PDLC von besonderem Interesse (Inzidenz ≥ 4 Patienten in einer der Behandlungsgruppen) o Unerwünschte Ereignisse, SOC oder PDLC von besonderem Interesse (Inzidenz < 4 Patienten in allen Behandlungsgruppen) o Veränderung zum Ausgangswert (Laborwerte, Elektrokardiogramm, Vitalparameter) **<u>Explorative Zielkriterien:</u>** • Untersuchung des Effekts der PD-L1-Expressionslevel auf die Wirksamkeitsendpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, OS und ORR • Untersuchung der Anti-Tumoraktivität von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie versus platinbasierte Chemotherapie mittels: o Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, ORR und DOR, die gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt erhoben werden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, ORR und DOR, die gemäß irRECIST-Kriterien durch den Prüfarzt erhoben werden • Untersuchung eines des Zusammenhangs zwischen Pembrolizumab-Behandlung und Biomarkern, die das Ansprechen vorhersagen (z.B. PD-L1, genetische Variation, Serum PD-L1) unter Verwendung von neuem oder archiviertem Formalin Fixed, Paraffin Embedded-Tumorgewebe und Blut, einschließlich Serum und Plasma • Untersuchung der Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vom Ausgangswert in der Biomarker positiven Subgruppe und in der gesamten Studienpopulation mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 Fragebogen • Untersuchung des Nutzens für den Patienten mittels EQ-5D Fragebogen • Pharmakokinetisches Profil bei Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie • Beurteilung der Genomsignaturen, die das Ansprechen eines Patienten für eine Therapie mit Pembrolizumab voraussagen. Unterschiedliche Genvariationen (Keimbahn und Tumor) werden anhand der klinischen Daten auf mögliche Assoziation mit dem Ansprechen ausgewertet • Untersuchung von Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und OS nach dem Crossover aus dem Placebo- in den Pembrolizumab-Arm
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Amendment 07 (global) vom 06. November 2017 und Amendment 08 (Japan, lokal) vom 06. November 2017** Überarbeitung des SAP und der Ziele, um eine robustere Analyse der Daten zu ermöglichen, wobei der Schwerpunkt auf dem OS und der Anpassung des alpha-spendings liegt, um die klinische Aussagekraft der Daten zu verbessern. Darüber hinaus war die Anzahl der Probanden höher als ursprünglich erwartet und der geschätzte Zeitpunkt der Interimsanalysen kann nun auf der Grundlage des tatsächlichen Studieneinschlusses (N=616) und nicht mehr auf der Grundlage des geplanten Studieneinschlusses (N=570) berechnet werden. • Zeitpunkt der Interimanalyse 1 (IA1) wurde auf den Zeitpunkt geändert, nachdem 370 Ereignisse zum Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beobachtet wurden. Der dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung zugeordnete Gesamtfehler vom Typ I unterliegt bei positivem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung -Test einem Rollover zum Gesamtüberleben (OS). Der dem OS zugeordnete Fehler vom Typ I wird bei positivem OS-Test auf Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung prolongiert. Der Gesamtfehler vom Typ I (von Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und OS) wird bei IA1 auf die objektive Ansprechrate (ORR) prolongiert, wenn sowohl der Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung - als auch der OS-Test positiv sind. Die Zwischenanalyse 2 (IA2) wird nach ca. 468 Ereignissen zum Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung durchgeführt und bewertet Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und OS. Die abschließende Analyse wird nach ca. 416 Todesfällen durchgeführt und bewertet die OS.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• OS wurde zum primären Studienziel erhoben, ORR zu einem sekundären Studienziel
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die errechnete Fallzahl beträgt 570 Patienten die in einem Zeitraum von zwölf Monaten in einem Verhältnis von 2:1 in den Pembrolizumab- oder Placebo-Arm randomisiert wurden. Die tatsächliche Fallzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten beträgt 616 Patienten innerhalb eines Zeitraums von 13 Monaten. Die Studie ist ereignisgesteuert hinsichtlich der primären Endpunkte (Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, OS) und dem Haupt-sekundären Endpunkt (ORR). **Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung** Bei 370 Ereignissen zum Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung zur Interimsanalyse 1 (IA1) hat die Studie eine Power von ~72% für den Nachweis eines Hazard Ratio (HR) von 0,7 bei 0,0095 (einseitig) und ~84% für den Nachweis eines HR von 0,7 bei 0,025 (einseitig). Bei 468 Ereignissen zum Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung zur IA2 hat die Studie eine Power von ~90% für den Nachweis eines HR von 0,7 bei 0,0095 (einseitig) und ~96% für den Nachweis eines HR von 0,7 bei 0,025 (einseitig). Für die Dauer des Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung im Kontrollarm (Placebo) wird auf Grundlage historischer Daten eine exponentielle Verteilung mit einem Median von 6,5 Monaten angenommen. Die angenommene Nachbeobachtungszeit nach dem Einschluss des letzten Patienten in die Studie beträgt 13 Monate für die IA2. Es wird eine exponentielle Abbrecherquote von 0,35% pro Monat angenommen. **OS** Bei 242 Todesfällen zur Interimsanalyse 1 (IA1) hat die Studie eine Power von ~37% für den Nachweis eines Hazard Ratio (HR) von 0,7 bei 0,0155 (einseitig) und ~47% für den Nachweis eines HR von 0,7 bei 0,025 (einseitig) wenn der Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung -Test signifikant ist. Bei 332 Todesfällen zur IA2 hat die Studie eine Power von ~73% für den Nachweis eines HR von 0,7 bei 0,0155 (einseitig) und ~80% für den Nachweis eines HR von 0,7 bei 0,025 (einseitig) wenn der Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung -Test signifikant ist. Bei 416 Todesfällen zur finalen Analyse hat die Studie eine Power von ~90% für den Nachweis eines HR von 0,7 bei 0,0155 (einseitig) und ~93% für den Nachweis eines HR von 0,7 bei 0,025 (einseitig) wenn der Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung -Test signifikant ist. Für die Dauer des OS im Kontrollarm (Placebo) wird auf Grundlage historischer Daten eine Exponentialverteilung mit einem Median von 13 Monaten angenommen. Die für OS angenommene exponentielle Abbruchrate beträgt 0,1 % pro Monat.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ORR Die Stichprobengröße von 616 liefert eine Power von 89 % (α=0.025) um eine ORR-Differenz zu zeigen, bei einer Rücklaufquote von 45 % in der Kontrollgruppe bis 60% in der Versuchsgruppe, wenn sowohl die Untersuchung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung als auch des OS ein signifikantes Ergebnis aufweisen. Die genäherte Differenz der Behandlungen, die erforderlich ist, um die Schwelle (Δ ORR) zu erreichen ist 0,0575. Die Berechnung der Power, sowie der Interimsanalysen erfolgte mittels EAST 5 und dem gsDesign R-Paket.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Gemäß des klinischen Studienberichts waren zwei Interimanalysen geplant. **Interimsanalyse 1 (IA1):** • Untersuchung des Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und OS • Nach Einschluss aller Patienten in die Studie und nachdem ca. 370 Ereignisse zum Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beobachtet wurden (ca. 19 Monate nach Einschluss des ersten Patienten) • Es wird geschätzt, dass etwa 242 Todesfälle zur IA1 beobachtet werden. • Falls die Untersuchung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und OS signifikante Ergebnisse aufweist, wird der Endpunkt ORR untersucht **Interimsanalyse 2 (IA2)(*):** • Finale Untersuchung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung • Nachdem ca. 468 Ereignisse zum Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beobachtet wurden (ca. 26 Monate nach Einschluss des ersten Patienten) • Es wird geschätzt, dass etwa 332 Todesfälle zur IA2 beobachtet werden. **Finale Analyse(*):** • Untersuchung des OS • Nachdem ca. 416 Todesfälle beobachtet wurden (ca. 35 Monate nach Einschluss des ersten Patienten) • Es wird geschätzt, dass etwa 332 Todesfälle zur IA2 beobachtet werden. Die Entscheidung über einen Abbruch der Studie wird auf DMC-Empfehlungen basiert und vom Executive Oversight Committee überprüft. *(*) Gemäß **Amendment 09 (global) vom 08.August 2018** entfiel die Interim-Analyse 2 (IA2) aufgrund des vorzeitigen Erreichens des primären Studienziels (Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und OS). Die Interimanalyse 1 (IA1) mit Datenschnitt zum Datum 08. November 2017 wurde zum primären Datenschnitt.*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde zentral über ein Interactive Voice Response System (IVRS) / Integrated Web Response System (IWRS) durchgeführt. Die Patienten wurden zufällig im Verhältnis 2:1 auf die zwei Behandlungsarme Pembrolizumab und Placebo randomisiert. Die Wahl der jeweiligen Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) wurde vor Randomisierung festgelegt und im IVRS/IWRS dokumentiert. Das 2:1-Verhältnis von Pembrolizumab zu Chemotherapie zielt darauf ab die Patientenrekrutierung zu optimieren.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach folgenden Faktoren: 1. PD-L1-Expression: TPS ≥ 1 % vs. < 1 %. Patienten bei denen die Messung des PD-L1 Status nicht möglich ist, werden in die TPS < 1 %-Gruppe eingeschlossen. 2. Platinhaltige Chemotherapie: Cisplatin vs. Carboplatin 3. Raucherstatus: nie vs. ehemalig/aktuell
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	Die Patienten wurden zufällig dem Pembrolizumab-Arm oder dem Kontrollarm zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Behandlungs-/Randomisierungsnummer. Jedem Patient wurde einmalig eine Behandlungs-/Randomisierungsnummer zugeordnet. Die Behandlungs-/Randomisierungsnummer identifiziert den Probanden für alle Vorgänge, die nach Randomisierung erfolgen. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle einer Gefährdung der Patientensicherheit aufgehoben werden.
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 Randomisierung wurde von der Biostatistik-Abteilung des Sponsors durchgeführt und in das IVRS implementiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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+b) Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren Patienten, Sponsor und Prüfarzt verblindet gegenüber den Interventionen Pembrolizumab und Placebo. Die Chemotherapeutika die in beiden Armen der Studie Anwendung fanden waren open-label. c) Der Pharmazeut am Studienzentrum war unverblindet und erhielt durch das IVRS alle Identifizierungs-/Behandlungs-/Randomisierungsnummern und die jeweiligen Zuordnungen der Patienten in die Studienarme zum Zweck der Herstellung der Infusionslösungen. Die fertigen Infusionslösungen Pembrolizumab und Placebo werden gebrauchsfertig und verblindet (identisches Aussehen) an das Studienpersonal übergeben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die fertigen Infusionslösungen Pembrolizumab und Placebo hatten ein identisches Aussehen. Die Chemotherapeutika die in beiden Armen der Studie Anwendung fanden waren open-label.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitszielkriterien:** Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung - Analysepopulation: ITT- Population - Die Kurven für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung werden nach der Produkt-Limit (Kaplan-Meier)-Methode geschätzt - Die Behandlungsunterschiede werden durch den stratifizierten Log Rank Test bewertet - Stratifiziertes Cox Model für die Berechnung des HR und das zugehörige 95% Konfidenzintervall; Bindungen werden nach der Methode von Efron behandelt - Die Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung werden sowohl für den stratifizierten Log Rank Test, als auch das stratifizierte Cox Model angewandt Gesamtüberleben (OS) - Analysepopulation: ITT- Population - Die Kurven für das OS werden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt - Die Behandlungsunterschiede werden durch den stratifizierten Log Rank Test bewertet - Stratifiziertes Cox Model für die Berechnung des HR und die zugehörigen 95% Konfidenzintervall; Bindungen werden nach der Methode von Efron behandelt - Die Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung werden sowohl für den stratifizierten Log Rank Test, als auch das stratifizierte Cox Model angewandt - Die Methode der begrenzten mittleren Überlebenszeit kann für das OS durchgeführt werden, um einen möglichen nichtproportionalen Hazard Effekt zu belegen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien: Objektive Ansprechrate (ORR) - Analysepopulation: ITT- Population - Mittels der stratifizierten Methode von Miettinen und Nurminen wird der Unterschied der ORR zwischen zwei Behandlungsgruppen miteinander verglichen - Der Unterschied in der ORR und dem zugehörigen 95%-KI mit einer Gewichtung der Strata durch Stichprobenumfang mit Behandlung als Kovariate - Die Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung werden für die Analyse angewandt Dauer des Ansprechens (DOR) - Analysepopulation: ITT- Population - Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode - Nur Patienten mit einem vollständigen oder teilweisen Tumoransprechen werden in der Analyse berücksichtigt **Sicherheitszielkriterien**: Sicherheit und Verträglichkeit werden durch das klinische Review aller relevanten Parameter (UE, Labortests, Vitalparameter usw.) bewertet. Die Analyse der Sicherheitsergebnisse folgt einem mehrstufigen Ansatz: Tier 1 Sicherheitsendpunkte: - Analysepopulation: ASaT-Population - Inferentielle Prüfung auf statistische Signifikanz mit p-Werten und 95%-KI für Vergleiche zwischen den Gruppen Tier 2 Sicherheitsendpunkte: - Analysepopulation: ASaT-Population - Miettinen und Nurminen Methode, Parameter werden mittels Punktschätzer bewertet (95%-KI) für Vergleiche zwischen den Gruppen Tier 3 Sicherheitsendpunkte: - Analysepopulation: ASaT-Population - Punktschätzer für die jeweilige Behandlungsgruppe
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** - Alter (<65 vs. ≥65 Jahre) - ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) - Geschlecht (weiblich vs. männlich) - Hautfarbe (weiß vs. nicht weiß) - Geographische Region (USA vs. nicht-USA) - Geographische Region (EU vs. nicht-EU) - Raucherstatus (nie vs. ehemalig/aktuell) - Status der Hirnmetastasierung zur Baseline (ja vs. nein) - PD-L1-Expression (unbekannt, TPS < 1 % vs. TPS ≥ 1 %) - PD-L1-Expression (unbekannt, TPS <50 % vs. TPS ≥ 50 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- PD-L1-Expression (unbekannt, TPS < 1 % vs. 1 % ≤ TPS ≤ 49 % vs. TPS ≥ 50 %) - Platinhaltige Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) **<u>Sensitivitätsanalysen</u>** <u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung</u> Situation 1: keine Krankheitsprogression (progression of disease, PD) und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung nicht initiiert - Primäre Analyse: zensiert zur letzten Krankheitsbewertung - Sensitivitätsanalyse 1: zensiert zur letzten Krankheitsbewertung - Sensitivitätsanalyse 2: zensiert zur letzten Krankheitsbewertung falls immer noch unter Studienbehandlung; sonst Progress bei Behandlungsabbruch Situation 2: keine PD und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung initiiert - Primäre Analyse: zensiert zur letzten Krankheitsbewertung vor neuer Antikrebsbehandlung - Sensitivitätsanalyse 1: zensiert zur letzten Krankheitsbewertung vor neuer Antikrebsbehandlung - Sensitivitätsanalyse 2: Progress zum Zeitpunkt der neuen Antikrebsbehandlung Situation 3: PD oder Tod, dokumentiert nach ≤1 verpassten Krankheitsbewertungen - Primäre Analyse: Progress zum Zeitpunkt der dokumentierten PD oder Tod - Sensitivitätsanalyse 1: Progress zum Zeitpunkt der dokumentierten PD oder Tod - Sensitivitätsanalyse 2: Progress zum Zeitpunkt der dokumentierten PD oder Tod Situation 4: PD oder Tod, dokumentiert nach ≥2 verpassten Krankheitsbewertungen - Primäre Analyse: Progress zum Zeitpunkt der dokumentierten PD oder Tod - Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten PD vor ≥2 verpassten Krankheitsbewertungen - Sensitivitätsanalyse 2: Progress zum Zeitpunkt der dokumentierten PD oder Tod <u>Gesamtüberleben (OS):</u> - Da die Probanden im Kontrollarm zur Pembrolizumab-Behandlung wechseln können, nachdem eine PD festgestellt wurde, können Adjustierungen durchgeführt werden, die den Effekt des Crossovers auf das OS untersuchen, wie z:B. ein zweistufiges Verfahren, oder das Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Model nach Robins und Tsiatis, basierend auf der Eignung der Daten für die jeweilige Methode

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Objektive Ansprechrate - Patienten ohne Untersuchungsergebnisse gelten als Non-Responder und werden konservativ in den Nenner aufgenommen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung am Ende des Dokumentes
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	Interventionsarm (Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie): a) n = 410 b) n = 405 c) n = 410 (ITT-Population) Kontrollarm (Placebo in Kombination mit Chemotherapie): a) n = 206 b) n = 202 c) n = 206 (ITT-Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Interventionsarm (Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie): Studienabbruch (n=268) - Unerwünschtes Ereignis (n=78) - Klinische Progression (n=11) - Nutzung von ausgeschlossener Medikation (n=4) - Entscheidung des Prüfarztes (n=9) - Krankheitsprogression (n=150) - Widerruf der Einwilligung (n=16) Kontrollarm (Placebo in Kombination mit Chemotherapie): Studienabbruch (n=166) - Unerwünschtes Ereignis (n=21) - Klinische Progression (n=13) - Nutzung von ausgeschlossener Medikation (n=2) - Entscheidung des Prüfarztes (n=3) - Krankheitsprogression (n=119) - Widerruf der Einwilligung (n=8) Insgesamt wechselten 67 Patienten im Rahmen des Crossovers der Studie vom Kontrollarm auf eine Pembrolizumab-Monotherapie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die geplante Studiendauer wurde auf ca. 4 Jahre geschätzt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet. Der erste Patient wurde am 25.02.2016 randomisiert. Der Database-Lock für die Interimsanalyse 1 erfolgte am 23. Dezember 2017.

a: nach CONSORT 2010.

AJCC: American Joint Comittee on Cancer; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; ALT: Alaninaminotransferase; ASat: All Subjects as Treated; AST: Aspartataminotransferase; AUC: Area Under the Curve; BICR: Blinded Independent Central Review; CrCl: Kreatinin-Clearance; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DMC: Data Monitoring Committee; DOR: Ansprechdauer; ECI: Event of Clinical Interest; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EORTC QLQ-C30: Kernfragenbogen der EORTC zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items; EORTC QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen der EORTC zur Lebensqualität für Lungenkrebspatienten mit 13 Items; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; FAS: Full Analysis Set; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; irRECIST: Immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; i.v.: Intravenös; IA: Interimanalyse; IL-2R: Interleukin-2 receptor; ITT: Intention to Treat; IVRS: Interaktives Voice Response System; IWRS: Integriertes Web Response System; KI: Konfidenzintervall; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Krankheitsprogression; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PDLC: Pre-defined Limit of Change; Q3W: Alle 3 Wochen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RPSFT: Rank-Preserving Structural Failure Time; SAP: Statistical Analysis Plan; SOC: Systemorganklasse; sPD-L1: Lösliches PD-L1; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TPS: Tumor Proportion Score; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; UE: Ünerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal

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

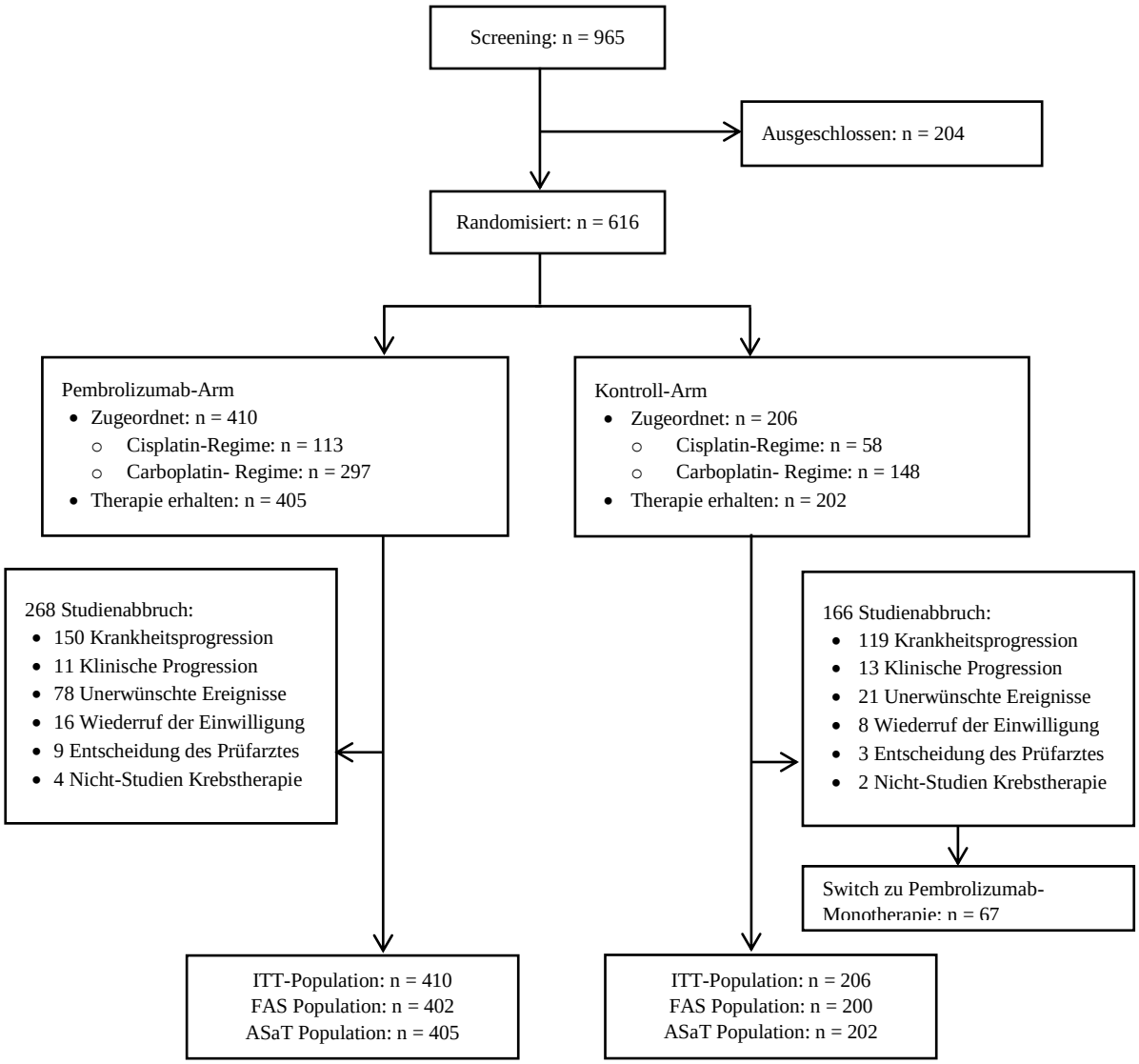


Abbildung 4-232: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 189
ASaT: All Subjects as Treated; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat

Tabelle 4-308 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 021G

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Studienziel** für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin versus platinbasierter Kombinationschemotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR oder ALK positive Mutationen ist: • Beurteilung der objektiven Ansprechraten (komplett und partiell), die gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung erhoben wird Hypothese: Die Verabreichung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin führt im Vergleich zu einer Behandlung mit einer reinen platinbasierten Kombinationschemotherapien zu einer verbesserten Gesamtansprechrate, das gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung erhoben wird. **Sekundäre Studienziele** für die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab mit Pemetrexed und Carboplatin versus platinbasierter Kombinationschemotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR oder ALK positive Mutationen sind: 1) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit 2) Beurteilung des Gesamtüberbelebens 3) Beurteilung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, das gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1), die durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung erhoben wird 4) Beurteilung der Zeit bis zum Ansprechen, die gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung erhoben wird. 5) Beurteilung der Dauer des Ansprechens bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem NSCLC, die gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung erhoben wird. Hypothese: Die Verabreichung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin führt im Vergleich zu einer Behandlung mit einer reinen platinbasierten Kombinationschemotherapien zu einer verlängerten Überlebenszeit und zu einem verlängerten Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung. **Explorative Studienziele** für die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab mit Pemetrexed und Carboplatin versus platinbasierter Kombinationschemotherapie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR oder ALK positive Mutationen sind: 1) Beurteilung des Gesamtüberlebens und des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nach einem Wechsel der Studienpatienten, die vorher eine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten haben, zu MK-3475 (Pembrolizumab). 2) Beurteilung der Korrelation von Tumormessungen (insbesondere der einzige längste Durchmesser oder Volumen) mit dem Gesamtüberleben und dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung in vorbehandelte Patienten mit NSCLC bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin behandelt werden, versus Patienten, die eine reine Kombinationschemotherapie erhalten. 3) Biomarker Untersuchung: Beurteilung der Korrelation zwischen dem Level einer PD-L1-Expression bei Baseline und dem Ansprechsprechen des Tumors auf die Therapie. 4) Exploratorische Sicherheitsanalyse in der Studienpopulation, die zu einer Therapie mit Pembrolizumab (MK-3475) gewechselt hat.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, multikohorten, kontrollierte, offene, Phase-I/II Studie. Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR oder ALK positive Mutationen, wurden nach Stratifizierung des PD-L1 Status im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert: 1. Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen + Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen + Carboplatin AUC-Wert 5 am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4 Zyklen 2. Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen + Carboplatin AUC-Wert 5 am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4 Zyklen Patienten, die dem Kombinationschemotherapie-Arm (Pemetrexed und Carboplatin) zugeordnet wurden, eine bestätigte Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 durch ein unabhängiges Prüfkomitee erfahren haben und folgende Therapiewechsel-Kriterien erfüllten, hatten die Möglichkeit eine Monotherapie mit Pembrolizumab zu erhalten: • Bestätigte Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 • Chemotherapie induzierte unerwünschte Ereignisse (mit Ausnahme von Alopezie) müssen sich zu einem CTCAE-Grad ≤ 1 (Version 4.0) verbessert haben • Auftreten neuer oder fortschreitender Gehirnmetastasen • ECOG-Leistungsstatus 0-1 • Keine anderen systemischen Chemotherapien als die des Kontrollarmes der Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erhalt einer palliativen Strahlentherapie von 30 Gy oder weniger innerhalb von 7 Tagen nach der ersten Dosis der Studienintervention • Ausreichende Organfunktion gemäß der Laborparameter
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 01 am 15. Oktober 2014** In diesem Amendment wurde die Studienmedikation und -dosierung für Kohorte G definiert. Zusätzlich wurde für Kohorte G ein Crossover Design mit den entsprechenden Zielkriterien hinzugefügt. Auch dem statistischen Analyseplan wurden weitere Details zugefügt. **Amendment 02 am 16. April 2015** Das Amendment implementiert Details zur Beschreibung des Follow-ups des Nachbehandlung Sicherheitsendpunkts, um konsistent zum restlichen klinischen Entwicklungsprogramm zu sein. Zusätzlich wurden Details und Klarheiten zur Studiendurchführung hinzugefügt, um Änderungen in den Behandlungsstandards und dem klinischen Studienprogramm von Pembrolizumab, dem statistischen Analyseplan und der Eignung der zweiten Studienphase zu reflektieren. **Amendment 03 am 18. April 2016** Das Amendment änderte für Kohorte G1 Endpunkte und Zielkriterien so, dass die objektive Ansprechrate als der primäre Endpunkt, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung als der sekundäre Hauptendpunkt und die Dauer des Ansprechens als ein sekundärer Endpunkt definiert sind. Zusätzlich wurde die Multiplizität in der statistischen Analyse für den primären Endpunkt, die objektive Ansprechrate und das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung adjustiert mit einem alpha Level von 2,5 % (einseitig). Auch wurden Details und Klarheiten zur Analyse der Endpunkte, Definitionen der Analysepopulation und Subgruppen und weitere Aspekte der Studiendurchführung ergänzt. Ebenfalls wurde die Liste der akzeptierten Kontrazeptionsmethoden ausgeweitet. Auch die Bedingungen für einen permanenten Therapieabbruch von Patienten, die ein wiederholtes Auftreten einer Grad 2 Pneumonitis hatten, wurden ergänzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** 1) Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose des metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinoms vom Stadium IIIB oder IV ohne vorangegangene Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung 2) Patienten mit einer Krankheitsprogression >1 Jahr nach Beendigung der adjuvanten Therapie für die Krankheitsstadien I-IIIA waren für die Studie geeignet, es sei denn sie haben eine systemische Therapie für die rezidivierende Erkrankung erhalten. 3) Vorliegen von mindestens einer radiographisch messbaren Läsion nach RECIST-Kriterien (Version 1.1), definiert als eine Läsion, die ≥10 mm im Durchmesser ist, oder ein Lymphknoten, der ≥15 mm in der kurzen Achse ist, bildgebend gemessen über einen CT Scan oder Magnetresonanztomograph (MRT). 4) Alter ≥18 Jahre 5) Eine Lebenserwartung von mindestens drei Monaten 6) ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 7) Resolution der toxischen Nebenwirkungen der zuletzt zurückliegenden Chemotherapie zu Grad 1 oder weniger (mit Ausnahme einer Alopezie). Wenn Patienten größere chirurgische Eingriffe oder Radiotherapie >30 Gy erhalten haben, mussten sie sich von den Nebenwirkungen und/oder Komplikationen dieser Intervention erholt haben. 8) Adäquate Organfunktion definiert als: - Absolute Neutrophilenzahl: ≥1,500 /mcL - Blutplättchen: ≥100,000 /mcL - Hämoglobin: ≥9 g/dL oder ≥5,6 mmol/L (ohne eine Transfusion innerhalb von vier Wochen) - Serumkreatinin: ≤1,5 x ULN (Upper Limit of Normal) ODER berechnete Kreatinin-Clearance (CrCl)a ≥60 ml/min für Patienten mit Kreatininlevels >1,5 x ULN - Gesamt-Bilirubin: ≤ULN - Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT): ≤1.5 x ULN, Alkaline Phosphatase ≤2.5 x ULN - Prothrombinzeit / International Normalized Ratio (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit ≤1,5 x ULN - Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH)-Werte im Normbereich 9) Schwangerschaft bei Frauen muss ausgeschlossen werden (negativer Schwangerschaftstest durch Urin oder Serum oder nicht gebärfähig)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		10) Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen sich zur zweifachen Empfängnisverhütung verpflichten 11) Freiwillige Teilnahme an der Studie und Vorliegen einer unterschriebenen Einwilligungserklärung **Ausschlusskriterien** 1) Aktuelle Teilnahme in einer Studie mit einem Prüfpräparat oder vorherige Teilnahme in einer Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb vier Wochen vor der ersten Dosis von Pembrolizumab 2) Erhalt von einer der folgenden Behandlungen: a. Vorangegangene systemische zytotoxische Chemotherapie, antineoplastische biologische Therapie oder größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von drei Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation b. Strahlentherapie der Lunge mit >30 Gy innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation c. Vorangegangene TKI Therapie oder vollendete palliative Strahlentherapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation 3) Patienten, bei denen vermutet wird, dass sie eine andere Form der antineoplastischen Therapie benötigen werden während der Studienteilnahme. 4) Patienten, die einen Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum bekommen haben oder werden. 5) Patienten mit klinisch aktiver Divertikulitis, einem intra-abdominalen Abszess, gastrointestinaler Obstruktion oder abdominaler Karzinomatosis. 6) Vorgeschichte eines früheren Malignoms, es sei denn der Patient hat eine potentiell heilende Therapie erhalten ohne Nachweis eines Krankheitsrezidivs für 5 Jahre seit Beginn der Therapie. 7) Aktive Hirnmetastasen oder karzinomatöse Meningitis. 8) Vorgeschichte einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion auf Behandlungen mit einem anderen monoklonalen Antikörper. 9) Aktive Autoimmunerkrankung 10) Vorbehandlung mit chronisch systemischen Steroiden. 11) Vorbehandlung mit einem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 oder einem Antikörper mit dem Ziel anderer immunoregulatorischer Rezeptoren oder Mechanismen. Außerdem Patienten, die bereits in einer Studie mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Pembrolizumab teilgenommen haben und mit Pembrolizumab behandelt worden sind. 12) Aktive Infektionen. 13) Vorgeschichte mit dem HIV. 14) Aktive Virushepatitis B oder C. 15) Jeglicher Zustand, jegliche Therapie oder Laborabnormalität, der/die die Ergebnisse verzerren könnte. 16) Bekannte psychiatrische Störungen oder Störungen aufgrund des Substanzmissbrauchs. 17) Aktiver Alkohol- oder Drogenmissbrauch. 18) Symptomatische Aszites oder Pleuraerguss. 19) Interstitielle Lungenerkrankung oder Vorgeschichte einer Pneumonitis 20) Schwangere oder stillende Frauen. 21) Patienten mit Familienmitgliedern, die Teil des Studienteams sind.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt 26 Studienzentren, davon 23 Zentren in den Vereinigten Staaten und 3 Zentren in Taiwan.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Interventionsarm** • Pembrolizumab 200 mg IV alle drei Wochen und • Carboplatin AUC-Wert 5 am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4 Zyklen gefolgt von • Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Auftreten von Erkrankungen, die das Applizieren der Therapie verhinderten, bis zum Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten. Die Patienten, die ein vollständiges Ansprechen erreicht haben, durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen; bei einer bestätigten Krankheitsprogression konnte die Behandlung mit Pembrolizumab fortgesetzt werden. **Kontrollarm** Kombinationschemotherapie aus: • Carboplatin AUC-Wert 5 am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4 Zyklen gefolgt von • Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen Patienten, die dem Kombinationschemotherapie-Arm zugeordnet wurden und eine bestätigte Krankheitsprogression durch ein unabhängiges Prüfkomitee erfahren haben bzw. die Therapiewechsel-Kriterien erfüllten, hatten die Möglichkeit eine Monotherapie mit Pembrolizumab zu erhalten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium:** • Objektive Ansprechrate **Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien:** • Gesamtüberleben • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1 • Zeit bis zum Ansprechen • Ansprechdauer **Explorative Zielkritieren:** • Korrelation von Tumormessungen mit Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung • Ab dem Zeitpunkt des Therapiewechsels: Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung • Ab dem Zeitpunkt des Therapiewechsels: Explorative Sicherheitsanalyse • Biomarker Untersuchung **Sicherheitszielkriterien:** • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Beginn des ersten schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse • Therapieassoziierte schwerewiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Dosisänderung wegen unerwünschtem Ereignis • Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis • Todesfälle • Immunbezogene unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (darunter ≥4 Patienten in einer der Behandlungsgruppen) • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Inzidenz <4 Patienten in allen Behandlungsgruppen) • Veränderung zum Ausgangswert (Laborwerte, Elektrokardiogramm, Vitalparameter)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 03 vom 18. April 2016 änderte für Kohorte G1 Endpunkte und Zielkriterien so, dass die objektive Ansprechrate als der primäre Endpunkt, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung als der sekundäre Hauptendpunkt und die Dauer des Ansprechens als ein sekundärer Endpunkt definiert sind.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geschätzte Fallzahl beträgt ca. 108 Patienten für Kohorte G der Studie im Verhältnis 1:1 der beiden Studienarme. Die statistische Analyse wurde durchgeführt nachdem alle Studienpatienten für mindestens 6 Monate behandelt oder nachbeobachtet worden sind. Die Fallzahlberechnung basiert auf folgenden Annahmen: <u>Objektive Ansprechrate:</u> 1) Die Fallzahl resultiert in mindestens 89 % Power, um einen Unterschied von 30 % in der objektiven Ansprechrate zu zeigen (30 % im Kombinationschemotherapie-Arm vs. 60 % im Pembrolizumab plus Kombinationschemotherapie-Arm) bei einem alpha von 2,5 % (einseitig). 2) Eine beobachtete objektive Ansprechrate von 18,4 % wurde benötigt, um eine positive Zielerreichung der Ansprechrate zu erzielen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Therapieabbruch	Es wurde keine Interimsanalyse geplant oder durchgeführt in der Studie KEYNOTE 021G.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein Interaktives Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Für Kohorte G: Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der PD-L1 Tumor Expression (Negativ vs. Positiv). Eine positive PD-L1 Tumorexpression war definiert als TPS ≥1 %.
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	Die Patienten wurden zufällig dem Pembrolizumab-Arm oder dem Kontrollarm zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientennummer zugeordnet. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle einer Gefährdung der Patientensicherheit aufgehoben werden.
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 Randomisierung wurde von der Biostatistik-Abteilung des Sponsors mittels IVRS durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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+b) Es handelt sich um eine offene Studie. Sponsor, Untersucher und Patienten waren nicht verblindet. c) Der primäre Wirksamkeitsendpunkt „Objektive Ansprechrate“ sowie der sekundäre Hauptendpunkt „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“ wurden durch ein zentrales unabhängiges verblindetes Review Komitee gemäß RECIST Kriterien Version 1.1 beurteilt. Die Bewertung der weiteren patientenrelevanten Endpunkte wurde nicht verblindet beurteilt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium:** Objektive Ansprechrate: - Analysepopulation: ITT-Population - Stratifizierte Miettinen und Nurminen Methode, mit 95 %-KI und p-Werte mit dem Stratifizierungsfaktor PD-L1 Tumorexpression (Negativ vs. Positiv). **Sekundäre Zielkriterien:** Gesamtüberleben: - Analysepopulation: ITT-Population - Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (medianes Überleben mit 95 %-KI) - Schätzung der HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Efron`s tie Handling“ Methode, adjustiert nach geografischer Region, ECOG-Leistungsstatus und Histologie. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung: - Analysepopulation: ITT- Population - Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (mediane Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI) - Schätzung der HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der „Efron`s tie Handling Methode“ adjustiert nach geografischer Region, ECOG-Leistungsstatus und Histologie. Dauer des Ansprechens: - Analysepopulation: Alle Patienten mit Therapieansprechen - Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (mediane Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI) **Sicherheitszielkriterien:** - Analysepopulation: ASaT-Population - Deskriptive Statistik

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Patienten mit einem hohen PD-L1-Expressionslevel waren von besonderem Interesse in dieser Studie. Für die präspezifizierten Subgruppen von Patienten mit positivem (TPS ≥1 %) und negativem PD-L1 Status (TPS <1 %) wurden der Schätzer des Behandlungseffekts sowie das entsprechende 95% Konfidenzintervall sowohl für den primären als auch für die sekundären Endpunkte beschrieben.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-233 modifiziert nach Langer et al.(86)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Angaben nach Langer et al. (86). <u>Pembrolizumab 200mg in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin:</u> a) n = 60 b) n = 59 c) n = 60 <u>Kombinationschemotherapie aus Pemetrexed und Carboplatin:</u> a) n = 63 b) n = 62 c) n = 63
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Angaben nach Langer et al. (86). <u>Pembrolizumab 200mg in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin:</u> - Krankheitsprogression (n=17) - Unerwünschte Ereignisse (n=6) - Widerruf der Einwilligung (n=4) - Entscheidung des Prüfarztes (n=3) - Einnahme nicht erlaubter Begleitmedikation (n=1) <u>Kombinationschemotherapie aus Pemetrexed und Carboplatin:</u> - Krankheitsprogression (n=31) - Unerwünschte Ereignisse (n=6) - Widerruf der Einwilligung (n=3) - Entscheidung des Prüfarztes (n=2) - Einnahme nicht erlaubter Begleitmedikation (n=1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 31. Dezember 2014 in die Kohorte G1 der Studie eingeschlossen und der letzte Patient am 25. Januar 2016. Ein Schließen der Datenbank fand am 26. August 2016 statt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig nach den im Protokoll spezifizierten Kriterien mit der Auswertung des letzten in der Studie verbliebenen Patienten.

a: nach CONSORT 2010.

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; ALT: Alaninaminotransferase; ASaT: All Subjects as Treated; AST: Aspartataminotransferase; AUC: Area Under the Curve; CrCl: Kreatinin-Clearance; CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; INR: International Normalized Ratio; ITT: Intention to Treat; IVRS: Interaktives Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomograph; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; TPS: Tumor Proportion Score; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; ULN: Upper Limit of Normal; vs.: Versus

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

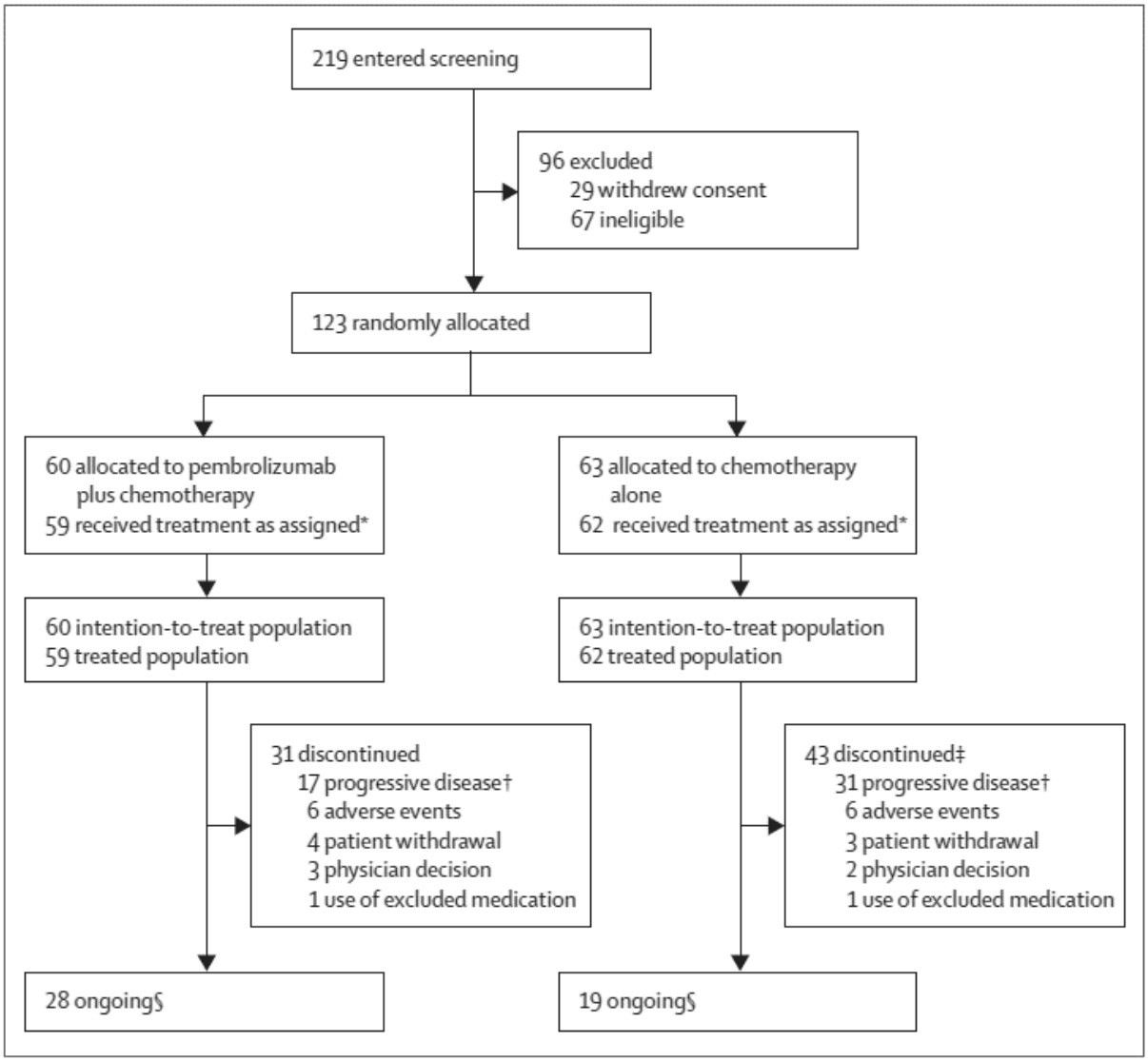


Abbildung 4-233: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 021G modifiziert nach Langer et al. (86)

Tabelle 4-309: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 024

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Studienziel** für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab versus platinbasierter Kombinationschemotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine positive PD-L1-Expression aufweisen (TPS ≥ 50 %) ist: • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Hypothese: Die Verabreichung von Pembrolizumab führt im Vergleich zu einer Behandlung mit platinbasierten Kombinationschemotherapien zu einer Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, das gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung erhoben wird. **Sekundäre Studienziele** für die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab versus platinbasierter Kombinationschemotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem NSCLC, deren Tumoren eine positive PD-L1-Expression aufweisen (TPS ≥ 50 %) , sind: 6) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit 7) Beurteilung des Gesamtüberbelebens 8) Beurteilung der objektiven Ansprechrate, die gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung erhoben wird Hypothese: Die Verabreichung von Pembrolizumab führt im Vergleich zu einer Behandlung mit platinbasierten Kombinationschemotherapien zu einer höheren objektiven Ansprechrate. **Explorative Studienziele** für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab versus platinbasierter Kombinationschemotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem NSCLC, deren Tumoren eine positive PD-L1-Expression aufweisen (TPS ≥ 50 %) , sind: 5) Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nach irRC (Immune-related Response Criteria) 6) Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der darauf folgenden Therapie 7) Objektive Ansprechrate nach irRC 8) Dauer des Ansprechens nach RECIST-Kriterien Version 1.1 9) Dauer des Ansprechens nach irRC 10) Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Fragebogen, EORTC QLQ-LC13) 11) Zusammenfassung und Vergleich der Anzahl und dem Verhältnis der Patienten pro Behandlungsarm, die eine Verbesserung, Verschlechterung oder Stabilität über alle Domänen hinweg oder in einzelnen Domänen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfahren 12) Beschreibung der Patienten, die „keine“, „einige“ oder „drastische“ gesundheitliche Einschränkungen zu präspezifizierten Zeitpunkten mittels des EQ-5D Fragebogens berichten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		13) Qualitätsadjustiertes Überleben gemäß der qualitätsadjustierten Zeit ohne Symptomatik und Toxizität (Q-TWiST Methode) 14) Unterschiede in den patientenberichteten Endpunkten (PRO) zwischen progredienten Patienten und Patienten, ohne radiologischen Beleg für das Fortschreiten der Krebserkrankung 15) Beurteilung der Genomsignaturen, die das Ansprechen eines Patienten für eine Therapie mit Pembrolizumab voraussagen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, kontrollierte, offene, Phase-III Studie. Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IV, deren Tumoren eine stark positive PD-L1-Expression (TPS ≥ 50 %) und keine EGFR-Mutation und ALK-Translokation aufweisen, wurden im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert: • Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen • Patientenindividuell vor Randomisierung durch den Prüfarzt bestimmte platinbasierte Kombinationschemotherapie (Standard of Care): - Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen (dieser Arm ist nur für Patienten mit nicht-Plattenepithelhistologie zulässig) - Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen und Cisplatin 75 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen (dieser Arm ist nur für Patienten mit nicht-Plattenepithelhistologie zulässig) - Gemcitabin 1.250 mg/m² an Tag 1 und 8 eines Zyklus und Cisplatin 75 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen - Gemcitabin 1.250 mg/m² an Tag 1 und 8 eines Zyklus und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen - Paclitaxel 200 mg/m² alle drei Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag alle drei Wochen für 4-6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed (Pemetrexed ist nur für die Anwendung bei nicht-Plattenepithelhistologie zulässig) Die Eignung einer Chemotherapie für einen Patienten wurde vom Prüfarzt vor Randomisierung individuell bestimmt: Patienten, die eine platinbasierte Therapie im neoadjuvanten oder adjuvanten Setting erhalten haben, durften nicht mit der gleichen Chemotherapie im Kontrollarm behandelt werden, es sei denn, es lag eine bekannte Kontraindikation vor. Patienten, die dem Chemotherapie-Arm zugeordnet wurden, eine bestätigte Krankheitsprogression durch ein unabhängiges Prüfkomitee erfahren haben und folgende Therapiewechsel-Kriterien erfüllten, hatten die Möglichkeit in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln: • Chemotherapie induzierte unerwünschte Ereignisse (mit Ausnahme von Alopezie) müssen sich zu einem CTCAE-Grad ≤ 1 verbessert haben • Ausreichende Organfunktion gemäß der Laborparameter • Auftreten neuer oder fortschreitender Gehirnmetastasen • ECOG-Leistungsstatus 0-1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bestätigte Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 • Keine anderen systemischen Krebstherapien als die des Kontrollarmes der Studie • Keine palliative Strahlentherapie von 30 Gy oder weniger innerhalb der ersten 7 Tage nach der ersten Dosis der Studienintervention
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	**Amendment 01 am 16. Oktober 2014** Das Amendment implementiert die Rückmeldung verschiedener regulatorischer Behörden. Neben linguistischen Anmerkungen wurden folgende Punkte überarbeitet: Die maximale Behandlungszeit von Pembrolizumab wurde von 2 Jahren auf 35 Zyklen geändert. Ein zweiter Behandlungszyklus wurde auf ein Jahr begrenzt. Das Einschlusskriterium „Messbare Erkrankung nach RECIST-Kriterien (Version 1.1)“ wurde gelöscht, die Eignung eines Patienten basiert auf der Einschätzung des Studienzentrums. Bei den Einschlusskriterien wurde zudem eine Einschränkung auf mindestens zwei Wochen seit der letzten Bluttransfusion ergänzt, damit der wahre Hämoglobin-Wert des Patienten zu Studienbeginn erfasst werden kann. Daneben wurde eine Erklärung bezüglich der Schilddrüsenfunktion ergänzt. Die Ausschlusskriterien wurden wie folgt überarbeitet: • Ausschluss von Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings eine andere Prüfsubstanz erhalten • Folgender Hinweis wurde aufgenommen: Wenn Abstinenz die bevorzugte Form der Verhütung ist, wird dies akzeptiert • Meldungen bezüglich Schwangerschaften sollten bis zu 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation und bis zu 180 Tagen nach der letzten Chemotherapie gemacht werden • Patienten mit aktiver Tuberkulose werden ausgeschlossen **Amendment 02 am 07. November 2014** Implementierung des Amendments 01 für Deutschland. **Amendment 03 am 28. Januar 2016** Globales Amendment zur Implementierung einer Interimanalyse bezüglich der Wirksamkeit. Dies führte zu einer Aktualisierung des SAP. Im Zuge dessen wurde ergänzt, dass das externe Data Monitoring Committee (eDMC) den Therapiewechsel der Patienten vom Kontrollarm in den Pembrolizumab-Arm nach Fortschreiten der Krebserkrankung empfehlen kann, wenn die Überlegenheit von Pembrolizumab beim Gesamtüberleben entweder bei der Interimanalyse des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung oder der finalen Analyse des Gesamtüberlebens gezeigt werden konnte. **Amendment 04 am 12. Februar 2016** Gemäß den Anforderungen für Deutschland wurde die Durchführung eines Tuberkulose Tests beim Screening der Patienten aufgenommen. **Amendment 05 am 24. März 2016** Implementierung des Amendments 03 für Deutschland.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschluss-kriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** 12) Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose des metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinoms vom Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und keine vorangegangene Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung 13) Messbare Erkrankung nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) 14) Alter ≥18 Jahre 15) Eine Lebenserwartung von mindestens drei Monaten 16) ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 17) Adäquate Organfunktion definiert als: - Absolute Neutrophilenzahl: ≥1,500 /mcL - Blutplättchen: ≥100,000 /mcL - Hämoglobin: ≥9 g/dL oder ≥5,6 mmol/L (ohne eine Transfusion innerhalb von vier Wochen) - Serumkreatinin: ≤1,5 x ULN (Upper Limit of Normal) ODER berechnete Kreatinin-Clearance (CrCl)a ≥60 ml/min für Patienten mit Kreatininlevels >1,5 x ULN - Gesamt-Bilirubin: ≤ULN - Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT): ≤1.5 x ULN, Alkaline Phosphatase ≤2.5 x ULN - Prothrombinzeit / International Normalized Ratio (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit ≤1,5 x ULN - Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH)-Werte im Normbereich 18) Keine vorherige Tumorerkrankung mit Ausnahme von Basalzellkarzinomen oder Plattenepithelzellkarzinomen der Haut, oberflächlichen Blasenzellkarzinomen, Gebärmutterhalskrebs in situ oder Patienten, die nach einer vorsorglich kurativen Therapie innerhalb von 5 Jahren keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression aufweisen 19) Vorliegen bestimmter Tumorgewebeprobe für Biomarker-Analysen 20) Kein Vorliegen einer EGFR-aktivierenden Mutation oder einer ALK-Translokation 21) Der Tumor sollte gemäß immunhistologischer Untersuchung eine starke PD-L1-Expression aufweisen 22) Schwangerschaft bei Frauen muss ausgeschlossen werden (negativer Schwangerschaftstest oder nicht gebärfähig) 23) Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen sich zur zweifachen Empfängnisverhütung verpflichten 24) Unterschriebene Einwilligungserklärung **Ausschlusskriterien** 22) Patienten, deren Tumor eine EGFR-aktivierende Mutation oder ALK-Translokation aufweist

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		23) Vorangegangene systemische Therapie zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms vom Stadium IV 24) Teilnahme in einer Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb vier Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation 25) Die PD-L1-Expression des Tumors lässt sich nicht bestimmen 26) Systemische Steroidtherapie innerhalb von drei Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder jegliche andere Form von Immunsuppressiva 27) Systemische oder lokale antineoplastische Therapie während der Studie 28) Vorangegangene systemische zytotoxische Chemotherapie, biologische Therapie oder größere Operationen innerhalb von drei Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation oder Strahlentherapie innerhalb sechs Monate nach der ersten Dosis der Studienmedikation 29) Vorbehandlung mit einem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 oder anti-CD137 Wirkstoff oder antiCTLA-4 Antikörper 30) Nicht vorbehandelte Metastasen des zentralen Nervensystems und/oder karzinomatöse Meningitis 31) Aktive Autoimmunerkrankung 32) Allogene Gewebe- oder Organtransplantation 33) Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung oder Pneumonitis 34) Patienten, die ein Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum bekommen haben oder werden. 35) Aktive Infektionen. 36) Vorgeschichte mit dem HIV. 37) Aktive Virushepatitis B oder C. 38) Jeglicher Zustand, jegliche Therapie oder Laborabnormalität, der/die die Ergebnisse verzerren könnte. 39) Bekannte psychiatrische Störungen oder Störungen aufgrund des Substanzmissbrauchs. 40) Aktiver Alkohol- oder Drogenmissbrauch. 41) Schwangere oder stillende Frauen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurch-führung	146 Zentren in 16 Ländern: Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Neuseeland, Spanien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**<u>Interventionsarm</u>** • Pembrolizumab 200 mg IV alle drei Wochen Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, bis zum Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten. Die Patienten, die ein vollständiges Ansprechen erreicht haben, durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen; bei einer bestätigten Krankheitsprogression konnte die Behandlung mit Pembrolizumab fortgesetzt werden. **<u>Kontrollarm</u>** Patientenindividuell bestimmte platinbasierte Chemotherapie:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen (dieser Arm ist nur für Patienten mit nicht-Plattenepithelhistologie zulässig) • Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen und Cisplatin 75 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen (dieser Arm ist nur für Patienten mit nicht-Plattenepithelhistologie zulässig) • Gemcitabin 1.250 mg/m² an Tag 1 und 8 eines Zyklus und Cisplatin 75 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen • Gemcitabin 1.250 mg/m² an Tag 1 und 8 eines Zyklus und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle drei Wochen für 4-6 Zyklen • Paclitaxel 200 mg/m² alle drei Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag alle drei Wochen für 4-6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed (Pemetrexed ist nur für die Anwendung bei nicht-Plattenepithelhistologie zulässig) Patienten, die dem Chemotherapie-Arm zugeordnet wurden und durch eine bestätigte Krankheitsprogression durch ein unabhängiges Prüfkomitee erfahren haben bzw. die Therapiewechsel-Kriterien erfüllten, hatten zu jeder Zeit die Möglichkeit in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeit-punkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfach-beobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungs-instrumenten	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium:** • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1 **Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien:** • Gesamtüberleben • Objektive Ansprechrate **Explorative Zielkritieren:** • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung unter der darauf folgenden Therapie • Ansprechdauer • Zeit bis zum Ansprechen • Krankheitskontrollrate • Ab dem Zeitpunkt des Therapiewechsels: Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung • Patientenberichtete Zielkriterien: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS um gesundheitsbezogene Lebensqualität und Krankheitssymptomatik zu erheben (Woche 3, 6, 15 und 24) **Sicherheitszielkriterien:** 1) Unerwünschte Ereignisse gesamt 2) Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5 3) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 4) Beginn des ersten unerwünschten Ereignisses CTCAE-Grad 3-5 5) Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		6) Therapieassoziierte schwerewiegende unerwünschte Ereignisse 7) Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5 8) Dosisänderung wegen unerwünschtem Ereignis 9) Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis 10) Todesfälle 11) Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (darunter ≥4 Patienten in einer der Behandlungsgruppen) 12) Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Inzidenz <4 Patienten in allen Behandlungsgruppen) 13) Veränderung zum Ausgangswert (Laborwerte, Elektrokardiogramm, Vitalparameter)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es ergaben sich keine Änderungen der Zielkriterien.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geschätzte Fallzahl beträgt ca. 300 Patienten für die gesamte Studie. Die Studie ist ereignisgesteuert hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung. Die Fallzahlberechnung basiert auf folgenden Annahmen: <u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:</u> 3) Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von 5,5 Monaten im Kontrollarm 4) Bei 175 Ereignissen und einem HR von 0,55 beträgt die Power ~98 % 5) Rekrutierungszeitraum von 14 Monaten und mindestens 6 Monate Nachbeobachtungszeit 6) Dropout-Rate von 10 % in 12 Monaten <u>Gesamtüberleben:</u> 1) Das Gesamtüberleben folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von 13 Monaten im Kontrollarm 2) Bei 170 Todesfällen und einem HR von 0,7 beträgt die Power ~60 %/57 % 3) Rekrutierungszeitraum von 14 Monaten und 14-15 Monate Nachbeobachtungszeit
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Therapieabbruch	Interimanalyse IA1: Analyse der Gesamtansprechrate • Anzahl der randomisierten Patienten: 191 • Zeitpunkt der Analyse: nach ca. 16 Monaten • Nachbeobachtung: ca. 6 Monate Interimanalyse IA2: Analyse der Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben • Anzahl der Ereignisse „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“: ca. 175 • Geschätzte Anzahl an Todesfällen: ca. 110

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zeitpunkt der Analyse: nach ca. 20 Monaten Vorzeitiger Therapieabbruch bei Überlegenheit von Pembrolizumab vs. platinbasierter Kombinationschemotherapie im Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der IA2.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein Interaktives Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Block-randomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithelkarzinom oder Nicht-Plattenepithelkarzinom)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden zufällig dem Pembrolizumab-Arm oder dem Kontrollarm zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientennummer zugeordnet. Die jeweilige Chemotherapie sowie deren Dosierung musste vor Randomisierung festgelegt werden. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle einer Gefährdung der Patientensicherheit aufgehoben werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungs-liste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde von der Biostatistik-Abteilung des Sponsors mittels IVRS 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	a+b) Es handelt sich um eine offene Studie. Sponsor, Untersucher und Patienten waren nicht verblindet. c) Der primäre Wirksamkeitsendpunkt „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“ wurde durch ein zentrales unabhängiges verblindetes Review Komitee beurteilt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Bewertung der weiteren patientenrelevanten Endpunkte wurde nicht verblindet beurteilt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium:** Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung: - Analysepopulation ITT- Population Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (mediane Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI) - Schätzung der HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der „Efron`s tie Handling Methode“ adjustiert nach geografischer Region, ECOG-Leistungsstatus und Histologie. **Sekundäre Zielkriterien:** Gesamtüberleben: - Analysepopulation: ITT-Population - Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (medianes Überleben mit 95 %-KI) - Schätzung der HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Efron`s tie Handling“ Methode, adjustiert nach geografischer Region, ECOG-Leistungsstatus und Histologie. Objektive Ansprechrate: - Analysepopulation: ITT-Population - Miettinen und Nurminen Methode, mit 95 %-KI und p-Werte mit den Stratifizierungsfaktoren geografische Region, ECOG-Leistungsstatus und Histologie. **Explorative Wirksamkeitszielkriterium:** Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D): Analysepopulation: FAS-Population nach ITT-Prinzip • Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität und Krankheitssymptomatik; Schätzung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell, adjustiert nach PD-L1-Expression, geografischer Region und ECOG-Leistungsstatus • Die primäre Analyse aller Skalen der Behandlungseffekte über die Zeit basieren auf einem Mixed Effect Model unter der "Missing at Random" (MAR) Annahme.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Mittelwertdifferenz und zugehöriges 95 %-KI basierend auf dem cLDA Modell mit den Stratifikationsfaktoren PD-L1-Expression, geografischer Region und ECOG-Leistungsstatus als Kovariaten und dem Interaktionsterm aus Behandlungs-Arm und Visite. **<u>Sicherheitszielkriterien:</u>** - Analysepopulation: ASaT-Population - Deskriptive Statistik
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppen-analysen und adjustierte Analysen	**<u>Subgruppenanalysen</u>** Für die primären Wirksamkeitszielkriterien wurden folgende Subgruppen analysiert: - Alter (≤ 65 vs. > 65 Jahre) - Geschlecht (Männer vs. Frauen) - Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß) - ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) - Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) - Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht-Plattenepithelkarzinom) - Raucher (aktiver Raucher/Ex-Raucher vs. Nicht-Raucher) - Hirnmetastasen (Vorhanden vs. Nicht-vorhanden bei Baseline) - Art der patientenindividuell bestimmten platinbasierten Kombinationschemotherapie im Kontrollarm (Platinum/Pemetrexed vs. andere Platinum-Dublette) **<u>Sensitivitätsanalysen</u>** <u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:</u> Situation 1: keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird nicht initiiert - Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung - Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung - Sensitivitätsanalyse 2: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung falls immer noch unter Studienbehandlung; sonst Progress bei Behandlungsabbruch Situation 2: keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird initiiert - Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung für neue Antikrebsbehandlung - Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung für neue Antikrebsbehandlung - Sensitivitätsanalyse 2: Progress zum Zeitpunkt der neuen Antikrebsbehandlung Situation 3: Krankheitsprogression oder Tod, dokumentiert nach ≤1 verpasster Krankheitsbewertung - Primäre Analyse: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod - Sensitivitätsanalyse 1: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod - Sensitivitätsanalyse 2: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod Situation 4: Krankheitsprogression oder Tod, dokumentiert nach ≥2 verpasster Krankheitsbewertungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Primäre Analyse: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod - Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung vor ≥2 verpassten Krankheitsbewertungen - Sensitivitätsanalyse 2: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod <u>Gesamtüberleben:</u> - Auswertung mit und ohne Zensierung der Therapiewechsler - Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Ansatz zur Adjustierung der Therapiewechsler <u>Krankheitssymptomatik:</u> EORTC QLQ-C30 - Primäre Analyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 15 - Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 15, Imputiert unter Missing-not-at-Random Annahme EORTC QLQ-LC13 - Primäre Analyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 15 - Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 15, Imputiert unter Missing-not-at-Random Annahme <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u> EORTC QLQ-C30 - Primäre Analyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 15 - Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 15, Ersetzen fehlender Werte unter Missing-not-at-Random Annahme EQ-5D VAS - Primäre Analyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte bzw. 7 Punkte Woche 15 - Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte bzw. 7 Punkte zu Woche 15, Imputiert unter Missing-not-at-Random Annahme
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-234 modifiziert nach (120, 122)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete	Angaben nach Reck et al. (122). <u>Pembrolizumab 200mg:</u> d) n = 154

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	e) n = 154 f) n = 154 <u>Platinbasierte Kombinationschemotherapie:</u> d) n = 151 e) n = 150 f) n = 151
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Angaben nach Reck et al. sowie dem Studienbericht (120, 122). <u>Pembrolizumab 200mg:</u> Therapieabbruch (n=80) Unerwünschtes klinisches Ereignis (n=17) Krankheitsprogression (n=51) Tod (n=6) Entscheidung des Prüfarztes (n=1) Widerruf der Einwilligung (n=4) Komplettes Ansprechen (n=1) <u>Platinbasierte Kombinationschemotherapie:</u> Therapieabbruch (n=106) Unerwünschtes klinisches Ereignis (n=16) Krankheitsprogression (n=69) Tod (n=9) Entscheidung des Prüfarztes (n=7) Widerruf der Einwilligung (n=5) Maximale Zyklenzahl erreicht (n=29)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde am 05. September 2014 initiiert, die geplante Studiendauer war 36 Monate.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde am 09. Mai 2016 aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien beim Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Interimanalyse 2 beendet. Allen Patienten im Kontrollarm wurde der Wechsel zu Pembrolizumab nach Fortschreiten der Krebserkrankung angeboten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

a: nach CONSORT 2010.

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; ALT: Alaninaminotransferase; APaT: Analysepopulation; ASaT: All Subjects as Treated; AST: Aspartataminotransferase; AUC: Area Under the Curve; CD137: Cluster of Differentiation 137; cLDA: Constrained Longitudinal Data Analysis; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; FAS: Full Analysis Set; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; HR: Hazard Ratio; irRC: Immune-related Response Criteria; ITT: Intention to treat; IVRS: Interaktives Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben (in der nachfolgenden Therapielinie); PRO: Patientenberichtete Endpunkte; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; Q-TWiST: Qualitätsadjustiertes Überleben gemäß der qualitätsadjustierten Zeit ohne Symptomatik und Toxizität; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RPSFT: Rank-Preserving Structural Failure Time; SAP: Statistical Analysis Plan; SOC: Systemorganklasse; TPS: Tumor Proportion Score; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; ULN: Oberer Normwert; VAS: Visuelle Analogskala

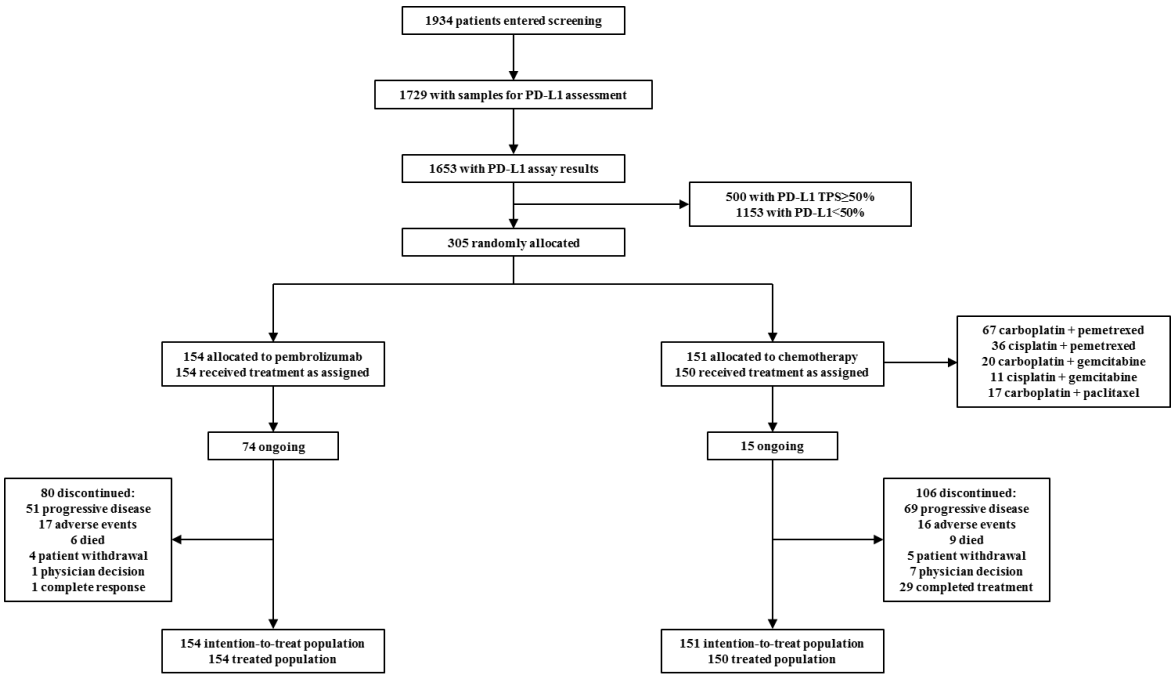


Abbildung 4-234: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 024, modifiziert nach (120, 122)

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-310: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 042

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Vergleich der Wirkung von Pembrolizumab mit Platin-haltiger Chemotherapien anhand des Gesamtüberlebens bei therapienaiven Patienten mit PD-L1 positivem fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC Hypothese: Pembrolizumab verlängert das Gesamtüberleben bei Patienten mit PD-L1 stark positiven NSCLC im Vergleich zu Standard of Care-Chemotherapie
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrisch, international, randomisiert, open-label, kontrollierte Studie der Phase III mit Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (Schweden) 28.08.2014: • Ergänzung des Benefit-Risk-Abschnitts Amendment 2 (Global) 21.12.2015: • Anpassungen des SAP, der Ein- und Ausschlusskriterien, Update von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten, Korrekturen im Dokument (Fehler/Typos)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Messbare Erkrankung basierend auf RECIST 1.1 festgelegt durch die lokale Prüfarzt-/Radiologenbewertung • Am Tag des Unterschreibens der Einwilligungserklärung älter als 18 Jahre • Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten • Keine vorherige systemische Chemotherapie für fortgeschrittenes oder metastasierendes NSCLC • ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 • Adäquate Organfunktion • Keine vorherigen bösartigen Krankheitsverläufe, mit Ausnahme von Basalzellkarzinomen der Haut, oberflächlichem Blasenkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Haut, oder in situ zervikalem Karzinom, oder potenziell heilende Therapie ohne Beleg eines Rückfalls für 5 Jahre seit Beginn der Therapie • Bereitstellung einer formalinfixierten Tumorgewebeprobe von einer Biopsie einer Tumorläsion entweder vom oder nach dem Zeitpunkt, zu dem die fortgeschrittene oder metastasierende Erkrankung diagnostiziert wurde UND von einem Ort der vorher nicht bestrahlt wurde um den PD-L1 Status zu bewerten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose von fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC ohne eine EGFR-sensibilisierende (aktivierende) Mutation oder eine ALK Translokation • PD-L1 positiver Tumor bestimmt durch ICH durch das Zentrallabor • Weibliche Patienten mussten einen negativen Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) beim Screening nachweisen, egal ob gebärfähig oder nicht • Falls weibliche Patienten gebärfähig waren, mussten sie ihr Einverständnis erklären, zwei Verhütungsmethoden oder eine Verhütungsmethode plus eine hormonelle Methode bis 120 Tage nach Einnahme der letzten Dosis Pembrolizumab und 180 Tage nach der letzten Dosis des Chemotherapeutikums anzuwenden • Männliche Patienten mit einer gebärfähigen weiblichen Partnerin mussten ihr Einverständnis erkläre, zwei Verhütungsmethoden oder eine Verhütungsmethode plus eine hormonelle Methode bis 120 Tage nach Einnahme der letzten Dosis Pembrolizumab und 180 Tage nach der letzten Dosis des Chemotherapeutikums anzuwenden • Freiwillige Zustimmung durch schriftliche Einverständnis für die Studie Ausschlusskriterien: • EGFR-sensibilisierende Mutation oder eine ALK-Translokation • Gegenwärtige Teilnahme und Einnahme von Studienmedikamenten oder Teilnahme an einer Studie eines Prüfwirkstoffs und Erhalt der Studienbehandlung oder Verwendung eines Prüfmittels innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung • PD-L1-Tumorprobe war durch das Zentrallabor nicht auswertbar • Patienten mit plattenepithelialer Histologie, die Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel im unterstützenden Setting erhielten • Erhalt einer systemischen Steroidtherapie weniger als 3 Tage vor der ersten Studienbehandlung oder Erhalt einer anderen Form immunsuppressiver Medikamente • NSCLC-Patienten die ggf. mit kurativer Absicht entweder mit operativer Resektion oder Radiochemotherapie behandelt wurden • Es wurde erwartet, dass eine andere Form einer systemischen oder lokalen antineoplastischen Therapie während der Studie benötigt wird • Vorherige zytotoxische Chemotherapie, biologische Therapie ODER großer chirurgischer Eingriff innerhalb von 3 Wochen der ersten Dosis der Studienbehandlung; Lungenbestrahlungstherapie von >30 Gy innerhalb von 6 Monaten der ersten Dosis der Studienbehandlung • Vorherige zielgerichtete Therapie mit Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-PD-L2, Anti-CD137, oder Anti-zytotoxischem T-Lymphozyten-assoziierten Protein 4 Antikörper • Bekannte ZNS-Metastasen und/oder karzinomatöse Meningitis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktive Autoimmunerkrankung, welche eine systemische Behandlung innerhalb der letzten zwei Jahre erforderte • Allogene Gewebe-/Organtransplantation • Interstitielle Lungenerkrankung ODER vorangegangene Pneumonitis, welche orale oder i. v. Steroide erfordert • Hat oder hätte einen Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Anwendung der Studienbehandlung erhalten • Aktive Infektion, welche eine i. v. verabreichte systemische Therapie erfordert • Bekannter Infektion mit dem HI-Virus (HIV) • Bekannte Erkrankung mit Hepatitis B oder C • Vorangegangener oder aktueller Nachweis irgendeiner Bedingung, Therapie oder Laborauffälligkeiten, welche das Ergebnis der Studie gestört oder die vollständige Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigt hätte oder es nach Meinung des behandelnden Prüfarztes nicht im besten Interesse des Patienten gewesen wäre, an der Studie teilzunehmen • Bekannte psychiatrische Störung oder Drogenmissbrauch, welche die Einhaltung der Bestimmungen der Studie beeinträchtigen würde • Regelmäßiger Gebrauch illegaler Drogen zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder kürzlicher (innerhalb des letzten Jahres) Drogenmissbrauchs (einschließlich Alkohol) • Schwanger oder stillend, oder in Erwartung schwanger zu werden oder Kinder zu zeugen innerhalb der prognostizierten Dauer der Studie bis 120 Tage nach der letzten Dosis Pembrolizumab oder 180 Tage nach der letzten Dosis der Chemotherapie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	196 Studienzentren in 32 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Pembrolizumab-Gruppe:</u> 200 mg Pembrolizumab wurde alle 3 Wochen am ersten Tag jedes 21-tägigen Zyklus intravenös verabreicht. <u>Kontroll-Gruppe:</u> Die Chemotherapie wurde in der folgenden Anordnung verabreicht: Paclitaxel 200 mg/m² ODER Pemetrexed 500 mg/m² gefolgt von Carboplatin AUC 5 oder AUC 6 (jeweils intravenös, alle 3 Wochen am ersten Tag jedes 21-tägigen Zyklus)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	Primäre Endpunkte: • Bewertung des OS (Gesamtüberlebens) bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem/metastasierendem NSCLC [TPS ≥ 50 %] behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie • Bewertung des OS bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem/metastasierendem NSCLC [TPS ≥ 20 %] behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Bewertung des OS bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem/metastasierendem NSCLC [TPS ≥ 1 %] behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie Sekundäre Endpunkte: • Bewertung des Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem/metastasierendem NSCLC [TPS ≥ 50 %] behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie • Bewertung des Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem/metastasierendem NSCLC [TPS ≥ 20 %] behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie • Bewertung des Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem/metastasierendem NSCLC [TPS ≥ 1 %] behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie • Bewertung der ORR (overall response rate) bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem/metastasierendem NSCLC [TPS ≥ 50 %] behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie • Bewertung der ORR bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem/metastasierendem NSCLC [TPS ≥ 50 %] behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie • Bewertung der ORR bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem/metastasierendem NSCLC [TPS ≥ 20 %] behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie • Bewertung der ORR bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem/metastasierendem NSCLC [TPS ≥ 1 %] behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem/metastasierendem NSCLC [TPS ≥ 1 %].
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie randomisiert die Patienten im Zuteilungsverhältnis von 1:1 in den Pembrolizumab und den Standard of Care-Arm. Es wird eine Fallzahl von 530 stark positiven PD-L1 Patienten anvisiert und die gesamte prognostizierte Fallzahl für diese Studie soll ungefähr 1.240 sein. Die Studie ist ereignisbasiert und wird nach ungefähr 354 beobachteten Todesfällen im stark positivem PD-L1-Stratum beendet sein. Mit 354 Todesfällen weist die Studie ungefähr eine Power von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		90% auf, um ein Hazard-Ratio von 0,70 für das Gesamtüberleben festzustellen (Alpha-Level = 2,0%, einseitig).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Therapieabbruch	Interim-Analyse 1: • Wichtige Endpunkte: OS • Anzahl Events zum Zeitpunkt der Analyse: Ungefähr 75 Todesfälle in Pembrolizumab- und Kontrollarm im schwach positiven PD-L1-Stratum • Erwarteter Zeitpunkt der Analyse: nach ca. 15 Monaten • Zweck der Interim Analyse: Beenden des schwach positiven PD-L1-Stratums Interim-Analyse 2: • Wichtige Endpunkte: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und OS • Anzahl Events zum Zeitpunkt der Analyse: Ungefähr 315 Fälle zum Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (210 Todesfälle erwartet) UND mindestens 100 Todesfälle beobachtet in zwei Armen im stark positiven PD-L1 Stratum UND Registrierung ist vollständig • Ungefähr erwarteter Zeitpunkt der Analyse: 24 Monate • Zweck der Interim-Analyse: Nachweis der Überlegenheit von Pembrolizumab bezüglich Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und OS im stark positiven PD-L1-Stratum Falls die Studie nach der zweiten Interim-Analyse nicht vorzeitig aufgrund von Überlegenheit von Pembrolizumab beendet wurde, werden zusätzliche Interim-Analysen in ungefähr 7-monatigen Intervallen durchgeführt, es sei denn, die Interim-Analyse wäre innerhalb von 3 Monaten vor der prognostizierten finalen Analyse. Eine zusätzliche Interim-Analyse 3 wird nach jetziger Prognose erwartet. Interim-Analyse 3: • Wichtige Endpunkte: OS • Anzahl Events zum Zeitpunkt der Analyse: 7 Monate nach Interim-Analyse 2 (ungefähr 283 Todesfälle in zwei Armen im stark positiven PD-L1 Stratum) • Ungefähr erwarteter Zeitpunkt der Analyse: 31 Monate • Zweck der Interim-Analyse: Überlegenheit von Pembrolizumab bezüglich OS nachweisen Kriterien für einen vorzeitigen Therapieabbruch: Falls die Endpunkte der Studienpopulation im Hinblick auf das Risiko-/Nutzenverhältnis unakzeptabel sind. Zusätzlich kann die Rekrutierung in die Studie oder an bestimmten Studienorten bei unzureichender Beachtung des Studienprotokolls, GCP und/oder anwendbare regulatorische Voraussetzungen, mit der Prozedur verbundene Problemen oder einer zu hohen Anzahl an Therapieabbrüchen aus administrativen Gründen unterbrochen werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein IVRS/IWRS System wird für die zufällige Zuteilung in die Behandlungsarme verwendet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. nicht-Plattenepithelkarzinom), geographischer Region des Studienzentrums (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1-Status (TPS ≥ 50 % vs. TPS 1 – 49 %) stratifiziert.
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	Jeder Patient erhält eine einmalige Screeningnummer, welche verwendet wird, um alle Vorgänge, die vor der Randomisierung passieren, einem Patienten zuordnen zu können. Jeder geeignete Patient erhält eine Randomisierungsnummer. Die Randomisierungsnummer identifiziert den Patienten mit allen Vorgängen, welche nach der Randomisierung geschehen. Es handelt sich um eine Open-Label Studie.
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?	Zur Randomisierung stand jedem Studienzentrum ein IVRS/IWRS System zur Verfügung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären	<u>Primäres Wirksamkeitszielkriterium OS:</u> Die Kaplan-Meier Methode wird verwendet werden, um die Überlebenskurven zu schätzen. Die Behandlungsunterschiede im

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	und sekundären Zielkriterien	Überleben werden anhand des stratifizierten log-rank Tests bewertet. Ein stratifiziertes proportionales Cox-Hazard Model mit Efron's Methode wird verwendet werden, um den Umfang des Behandlungsunterschieds zu bewerten. Das HR und das entsprechende 95%-KI vom stratifizierten Cox-Model mit einer einzelnen Behandlungskovariablen wird berichtet werden. Die gleichen Stratifizierungsfaktoren wie bei der Randomisierung werden sowohl für den log-rank Test als auch für das stratifizierte Cox Model verwendet werden. Sekundäres Wirksamkeitszielkriterium Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung: Die Kaplan-Meier Methode wird verwendet werden, um die Kurven zum Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung in jeder Behandlungsgruppe zu schätzen. Die Behandlungsunterschiede bezüglich des Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung werden anhand des stratifizierten log-rank Tests bewertet. Ein stratifiziertes proportionales Cox-Hazard Model mit Efron's Methode wird verwendet werden, um den Umfang des Behandlungsunterschieds zu bewerten. Das HR und das entsprechende 95%-KI vom stratifizierten Cox-Model mit einer einzelnen Behandlungskovariablen wird berichtet werden. Die gleichen Stratifizierungsfaktoren wie bei der Randomisierung werden sowohl für den log-rank Test als auch für das stratifizierte Cox-Model verwendet werden. Explorative Endpunkte: Nachfolgend werden die explorativen Endpunkte gelistet, für die Ergebnisse im Studienbericht verfügbar sind. Eine vollständige Liste explorativer Endpunkte befindet sich im Studienprotokoll (Abschnitt 3.3): • Beurteilung des Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung(gemäß RECIST 1.1) in therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC (TPS ≥ 50 %, ≥ 20 %, und ≥ 1 %) im Pembrolizumab-Arm und Chemotherapie-Arm, beurteilt durch den Prüfarzt. • Beurteilung des ORR (gemäß RECIST 1.1) in therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC (TPS ≥ 50 %, ≥ 20 % und ≥ 1 %) im Pembrolizumab-Arm und Chemotherapie-Arm, beurteilt durch den Prüfarzt. • Beurteilung der Dauer des Ansprechens (gemäß RECIST 1.1) in therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC (TPS ≥ 50 %, ≥ 20 %, und ≥ 1 %) im Pembrolizumab-Arm und Chemotherapie-Arm, beurteilt durch das BICR. • Beurteilung des Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung unter der darauf folgenden Therapie (gemäß RECIST 1.1): im Pembrolizumab-Arm und Standard of Care-Arm, beurteilt durch den Prüfarzt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es werden Subruppenanalysen zu den folgenden Klassifikationsvariablen durchgeführt: • Alter (≤65 vs. > 65 Jahre)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Geschlecht (weiblich vs. männlich) • Rasse (weiß vs. nicht-weiß) • ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) • Geographische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) • Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. nicht-Plattenepithelkarzinom) • Raucherstatus (nie vs. früher vs. aktuell) • PD-L1-Status (stark vs. schwach) • Entscheidung des Prüfarztes bezüglich Chemotherapie vor dem Screening (Carboplatin + Paclitaxel vs. Carboplatin + Pemetrexed) • Krankheitsstatus (fortgeschritten vs. metastasiert) • Tumorgröße zur Baseline (auf/über Median vs. unter Median)
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	Pembrolizumab a) 637 b) 637 c) 636 Chemotherapie a) 637 b) 637 c) 615
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-235)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Anfangsdatum der Studie: 21.11.2014 Studie läuft noch. Data Cut-Off: 26.02.2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet, es liegt ein Zwischenbericht vom 15.06.2018 vor.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

a: nach CONSORT 2010.

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; AUC: Area Under the Curve; BICR: Blinded Independent Central Review; CD137: Cluster of Differentiation 137; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GCP: Good Clinical Practice; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; HR: Hazard Ratio; i.v.: Intravenös; IVRS: Interaktives Voice Response System; IWRS: Interaktives Web Response System; KI: Konfidenzintervall; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; PFS/PFS2: Progressionsfreies Überleben (in der nachfolgenden Therapielinie); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAP: Statistical Analysis Plan; SOC: Systemorganklasse; TPS: Tumor Proportion Score; ZNS: Zentrales Nervensystem

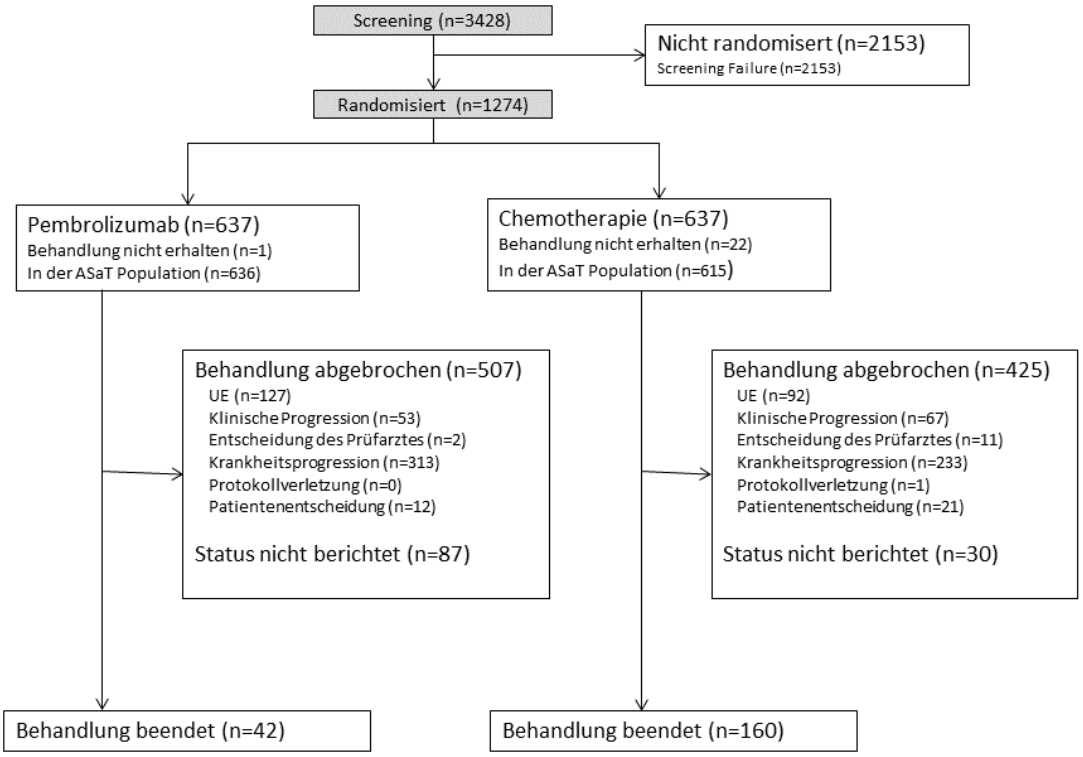


Abbildung 4-235: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 042
ASaT: All Subjects as Treated; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; UE: Unerwünschtes Ereignis

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 4-311 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 189

Studie: KEYNOTE 189_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht und Studienprotokoll	KEYNOTE 189

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:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 Einfluss des Therapiewechsels wird durch Sensitivitätsanalysen untersucht. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen sind prinzipiell als positiv zu bewerten

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:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung wurde gemäß FAS–Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen sind prinzipiell als positiv zu bewerten.

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:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Die Gruppenzuteilung erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

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:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft

Tabelle 4-312 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 021G

Studie: KEYNOTE 021G_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht und Studienprotokoll	KEYNOTE 021G

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:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> 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:

Diese ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-II-Zulassungsstudie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-II-Zulassungsstudie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie KEYNOTE 021G war eine offene Studie. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der KEYNOTE 021G um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Der

Einfluss des Therapiewechsels wird durch Sensitivitätsanalysen untersucht. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der KEYNOTE 021G um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Die Gruppenzuteilung erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der KEYNOTE 021G um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-313 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 024

Studie: KEYNOTE 024

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht und Studienprotokoll	KEYNOTE 024

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, das es sich bei den Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Einfluss des Therapiewechsels wird durch Sensitivitätsanalysen untersucht. Somit wird aufgrund der Verwendung geeigneter Methoden zur Adjustierung des Effektschätzers das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet

Endpunkt: <u>Krankheitssymptomatik</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, das es sich bei den Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, das es sich bei den Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, das es sich bei den Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie KEYNOTE 024 weicht die APaT-Population im Pembrolizumab-Arm nicht von der ITT-Population ab, im Kontrollarm liegt der Unterschied bei einem Patienten (ITT-Population: 151, APaT-Population: 150). Diese Abweichung vom ITT Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft

Tabelle 4-314 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 042

Studie: KEYNOTE 042

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht und Studienprotokoll	KEYNOTE 042

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☒ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie KEYNOTE 042 war eine offene Studie. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der KEYNOTE 040 um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Der Einfluss des Therapiewechsels wird durch Sensitivitätsanalysen untersucht. Somit wird aufgrund der Verwendung geeigneter Methoden zur Adjustierung des Effektschätzers das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist, wird das Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

12. 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:

Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Einteilung in Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse wurde nach klar definierten Richtlinien vorgenommen, womit eine objektive Auswertung gewährleistet wird.

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 Therapieabbruch 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 Patientenanzahlen 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: Ergebnisse der ergänzenden Datenschnitte

Tabelle 4-315: Übersicht über die Datenschnitte der für dieses Nutzendossier relevanten Studien

Studie	Datenschnitt	Präspezifizierte Endpunkte	Grund für Datenschnitt
KEYNOTE 189	08.11.2017	Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben	Primärer Datenschnitt: Präspezifizierte Interimsanalyse (IA1) nach ca. 370 Ereignissen zum Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung. Finale Analyse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben.
	21.09.2018		Ad hoc: Auswertung für ASCO 2019 (geplant)
KEYNOTE 021G	08.08.2016	Objektive Ansprechrate	Präspezifizierte finale Analyse, nachdem alle Studienteilnehmer mind. eine Behandlung/Follow-up Zeit von 6 Monate hatten.
	31.12.2016		Ad hoc: Auswertung für ASCO
	31.05.2017		Daten wurden bei der EMA eingereicht.
	01.12.2017		Ad hoc: Auswertung für ASCO
KEYNOTE 024	09.05.2016	Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben	Primärer Datenschnitt: Präspezifizierte Interimsanalyse (IA2) nach ca. 189 Ereignissen zum Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und 108 Ereignissen zum Gesamtüberleben
	05.01.2017		Ad hoc: Auswertung für ASCO
	10.07.2017		Finale Analyse (präspezifiziert)
KEYNOTE 042	26.02.2018	Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben	Primärer Datenschnitt: Präspezifizierte Interimsanalyse (IA2) nach ca. 315 Ereignissen zum Überleben ohne Fortschreiten der

Studie	Datenschnitt	Präspezifizierte Endpunkte	Grund für Datenschnitt
			Krebserkrankung und 210 Ereignissen zum Gesamtüberleben. Finale Analyse für Gesamtüberleben.
	04.09.2018	Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	Finale Analyse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung.
ASCO: American Society of Clinical Oncology; ESMO: European Society for Medical Oncology; FA: Finale Analyse; IA: Interimanalyse			

Studie KEYNOTE 189: Ergebnisse des ergänzenden Datenschnitts vom 21.09.2018

Tabelle 4-316: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Gesamtüberleben	162	91 (56,2)	19,7 [16,4; 25,2]	88	65 (73,9)	11,9 [8,6; 14,0]	0,60 [0,43; 0,82]	0,002

a: Datenschnitt: 21. September 2018
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit TPS < 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Tabelle 4-317: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Gesamtüberleben	85	35 (41,2)	Nicht erreicht [20,2; -]	40	25 (62,5)	10,1 [7,1; -]	0,50 [0,30; 0,84]	0,009

a: Datenschnitt: 21. September 2018
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score.

Tabelle 4-318: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	161	161 (100,0)	0,4 [0,3; 0,6]	87	85 (97,7)	0,4 [0,3; 0,6]	1,04 [0,80; 1,35]	0,795

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	161	75 (46,6)	55,1 [32,9; -]	87	46 (52,9)	29,4 [16,0; 69,3]	0,75 [0,52; 1,09]	0,127
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	161	106 (65,8)	15,9 [11,7; 22,4]	87	62 (71,3)	14,6 [9,1; 17,7]	0,84 [0,61; 1,15]	0,271
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	161	46 (28,6)	88,3 [80,4; -]	87	15 (17,2)	90,7 [73,1; -]	1,08 [0,60; 1,96]	0,791

a: Datenschnitt: 21. September 2018
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit TPS < 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Tabelle 4-319 Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 189 (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 189[a]	Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platin-Chemotherapie[b] vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	84	84 (100,0)	0,6 [0,3; 0,9]	38	38 (100,0)	0,4 [0,3; 1,0]	0,79 [0,54; 1,16]	0,233
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	84	53 (63,1)	28,7 [20,0; 52,1]	38	20 (52,6)	71,9 [8,1; 92,1]	0,99 [0,59; 1,67]	0,984
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	84	68 (81,0)	14,9 [11,1; 21,4]	38	23 (60,5)	17,0 [8,0; 34,1]	1,21 [0,75; 1,95]	0,428
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	84	37 (44,0)	95,4 [72,4; -]	38	4 (10,5)	Nicht erreicht [91,7; -]	2,24 [0,79; 6,37]	0,129

a: Datenschnitt: 21. September 2018
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated (ASaT), TPC Survey Population mit TPS ≥50%
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Studie KEYNOTE 21G: Ergebnisse des ergänzenden Datenschnitts vom 08.08.2016

Tabelle 4-320: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Study: KEYNOTE P021[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Gesamtüberleben	20	5 (25,0)	Nicht erreicht [11,1; -]	20	8 (40,0)	Nicht erreicht [7,2; -]	0,61 [0,20; 1,87]	0,387

a: Datenschnitt: 08. August 2016
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit TPS < 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Tabelle 4-321: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %)

Study: KEYNOTE P021[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Gesamtüberleben	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [10,7; -]	10	1 (10,0)	Nicht erreicht [2,4; -]	0,82 [0,05; 13,24]	0,887

a: Datenschnitt: 08. August 2016
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit TPS ≥50%
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Studie KEYNOTE 21G: Ergebnisse des ergänzenden Datenschnitts vom 31.12.2016

Tabelle-4-322: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Study: KEYNOTE P021[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Gesamtüberleben	20	6 (30,0)	Nicht erreicht [11,1; -]	20	11 (55,0)	14,9 [7,2; -]	0,49 [0,18; 1,31]	0,155

a: Datenschnitt: 31. Dezember 2016
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit TPS < 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Tabelle 4-323: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %)

Study: KEYNOTE P021[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Gesamtüberleben	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [10,7; -]	10	3 (30,0)	17,5 [2,4; -]	0,60 [0,10; 3,61]	0,576

a: Datenschnitt: 31. Dezember 2016
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit TPS ≥50%
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Studie KEYNOTE 21G: Ergebnisse des ergänzenden Datenschnitts 01.12.2017

Tabelle 4-324: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Study: KEYNOTE P021[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Gesamtüberleben	20	7 (35,0)	Nicht erreicht [11,1; -]	20	12 (60,0)	14,9 [7,2; -]	0,46 [0,18; 1,17]	0,101

a: Datenschnitt: 01. Dezember 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit TPS < 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Tabelle 4-325: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %)

Study: KEYNOTE P021[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis-zeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Gesamtüberleben	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [10,7; -]	10	6 (60,0)	18,8 [2,4; -]	0,28 [0,06; 1,39]	0,120

a: Datenschnitt: 01. Dezember 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention-to-Treat (ITT), TPC Survey Population mit TPS ≥50%
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Tabelle 4-326: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population für TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Study: KEYNOTE P021[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	19	19 (100,0)	0,6 [0,3; 1,3]	19	18 (94,7)	0,4 [0,3; 1,1]	1,10 [0,57; 2,10]	0,777
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	19	11 (57,9)	53,3 [32,7; 68,7]	19	7 (36,8)	Nicht erreicht [12,0; -]	1,35 [0,52; 3,51]	0,536

Study: KEYNOTE P021[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	19	12 (63,2)	35,6 [12,0; 74,4]	19	10 (52,6)	13,0 [3,1; -]	0,74 [0,31; 1,76]	0,497
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	19	3 (15,8)	Nicht erreicht [51,3; -]	19	4 (21,1)	Nicht erreicht [16,1; -]	0,48 [0,10; 2,16]	0,336

a: Datenschnitt: 01. Dezember 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All subjects as Treated, TPC Survey Population mit TPS < 50 %
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Tabelle 4-327: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 21G (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %)

Study: KEYNOTE P021[a]	Pembrolizumab + Chemotherapie[b]			Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Chemotherapie[b] vs. Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	10	10 (100,0)	0,6 [0,3; 1,1]	10	10 (100,0)	0,6 [0,3; 1,9]	1,36 [0,56; 3,31]	0,493
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	10	3 (30,0)	Nicht erreicht [0,4; -]	10	5 (50,0)	37,1 [0,6; 37,1]	0,24 [0,04; 1,33]	0,102
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	10	5 (50,0)	49,6 [0,4; -]	10	7 (70,0)	5,0 [0,4; -]	0,31 [0,09; 1,10]	0,070
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	10	2 (20,0)	Nicht erreicht [32,3; -]	10	2 (20,0)	51,0 [18,1; -]	0,26 [0,02; 2,88]	0,273

a: Datenschnitt: 01. Dezember 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All subjects as Treated, TPC Survey Population mit TPS ≥50%
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Studie KEYNOTE 024: Ergebnisse des ergänzenden Datenschnitts 05.01.2017

Tabelle 4-328: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 024[a]	**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab-Monotherapie vs. platin-basierte Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[e,f]**
Gesamtüberleben	75	31 (41,3)	Nicht erreicht [15,1; -]	74	42 (56,8)	15,0 [9,9; -]	0,61 [0,38; 0,97]	0,036

a: Datenschnitt: 05. Januar 2017

b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed

c: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population, TPC Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und vorab zugewiesen zu Pemetrexed

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)

f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice.

Studie KEYNOTE 024: Ergebnisse des ergänzenden Datenschnitts 10.07.2017

Tabelle 4-329: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 024[a]	Pembrolizumab			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Gesamtüberleben	75	34 (45,3)	Nicht erreicht [15,1; -]	74	49 (66,2)	14,5 [9,9; 21,1]	0,56 [0,36; 0,87]	0,010

a: Datenschnitt: 10. Juli 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population, TPC Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und vorab zugewiesen zu Pemetrexed
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice.

Tabelle 4-330: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 024[a]	Pembrolizumab			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	75	74 (98,7)	0,7 [0,4; 1,3]	73	69 (94,5)	0,4 [0,3; 0,7]	0,91 [0,66; 1,27]	0,594
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	75	38 (50,7)	54,1 [26,6; -]	73	33 (45,2)	Nicht erreicht [17,0; -]	1,14 [0,72; 1,82]	0,572
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	75	43 (57,3)	36,1 [14,4; 55,9]	73	48 (65,8)	6,4 [5,1; 15,9]	0,70 [0,46; 1,05]	0,087
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	75	14 (18,7)	Nicht erreicht [-; -]	73	16 (21,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,36; 1,54]	0,428

a: Datenschnitt: 10. Juli 2017
b: Chemotherapie: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed
c: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Population mit nicht-plattenepithelialer Histologie und vorab zugewiesen zu Pemetrexed
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice.

Studie KEYNOTE 042: Ergebnisse des ergänzenden Datenschnitts 04.09.2018

Tabelle 4-331 Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 042[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platin-basierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Gesamtüberleben	92	67 (72,8)	15,7 [13,1; 21,9]	86	58 (67,4)	16,0 [10,4; 19,1]	1,02 [0,71; 1,45]	0,921

a: Datenschnitt: 04. September 2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population (ITT), TPC Survey Population mit TPS ≥50%, Stadium IV nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Carboplatin/Pemetrexed
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Tabelle 4-332 Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 042[a]	Pembrolizumab Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie[b]	
	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio[e] [95 %-KI]	p-Wert[e,f]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	92	91 (98,9)	2,0 [1,1; 3,1]	79	79 (100,0)	0,7 [0,4; 1,0]	0,54 [0,40; 0,74]	< 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	92	49 (53,3)	42,7 [24,1; 84,9]	79	20 (25,3)	Nicht erreicht [75,7; -]	2,39 [1,42; 4,03]	0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	92	56 (60,9)	31,4 [15,1; 50,1]	79	46 (58,2)	19,9 [12,1; 39,3]	0,95 [0,64; 1,41]	0,809
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	92	19 (20,7)	122,3 [80,1; 122,3]	79	13 (16,5)	Nicht erreicht [75,7; -]	1,21 [0,59; 2,47]	0,600

a: Datenschnitt: 04. September 2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed
c: Anzahl Patienten: All-Subjects-as-Treated Population (ASaT), TPC Survey Population mit TPS ≥50%, Stadium IV nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Carboplatin/Pemetrexed
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)
KI: Konfidenzintervall; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score.

Für diesen Datenschnitt liegen derzeit noch keine weiteren Ergebnisse vor.