Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 C

Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.03.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **18**
Abkürzungsverzeichnis ... **28**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **32**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 33
4.2 Methodik ... 43
4.2.1 Fragestellung ... 43
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 46
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 51
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 51
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 52
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 53
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 54
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 55
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 56
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 56
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 57
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 78
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 79
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 81
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 87
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 91
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 91
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 104
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 106
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 108
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 109
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 109
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 123
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 124
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 125
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT ... 126
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT ... 133
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 200
4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 221
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 255

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen ... 257
4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) ... 264
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 279
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 284
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 284
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 284
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 284
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 296
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 299
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche ... 301
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 302
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 303
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 328
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 331
4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT ... 332
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 560
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 570
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 570
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 570
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 571
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 571
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 572
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 573
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 573
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 573
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 573
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 573
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 574
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 574
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 579
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 579
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 582
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 589
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 590
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 590
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 590
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 590
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 591

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 592
4.7 Referenzliste 593
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 602
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 608
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 613
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 615
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 791
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 823
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse 844

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 37

Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (aus indirekten Vergleichen) 40

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zbAM bei Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 48

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zbAM bei Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 49

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

Tabelle 4-6: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit der zVT Pembrolizumab-Monotherapie bei Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den indirekten Vergleich 51

Tabelle 4-7: Übersicht über die patientenrelevanten Endpunkte in diesem Nutzendossier 59

Tabelle 4-8 Übersicht der Analysemodelle der Auswertung der Endpunkte pro Studie 71

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) 73

Tabelle 4-10 Übersicht über die berichteten patientenrelevanten Endpunkte und die relevanten Studien für die TPC Survey Population der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 74

Tabelle 4-11: Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen in der Studie KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 81

Tabelle 4-12: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 83

Tabelle 4-13: Übersicht der Subgruppenanalysen pro Endpunkt für die Studie KEYNOTE 407 85

Tabelle 4-14: Übersicht der Subgruppenanalysen pro Endpunkt für die Studie KEYNOTE 042 86

Tabelle 4-15: Übersicht der Subgruppenanalysen pro Endpunkt für den indirekten Vergleich 87

Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM 92

Tabelle 4-17: 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 101

Tabelle 4-18: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden bei Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % – RCT mit dem zbAM 102

Tabelle 4-19: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zbAM, Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ... 107

Tabelle 4-20: Studienpool – RCT mit dem zbAM ... 108

Tabelle 4-21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM ... 110

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM ... 113

Tabelle 4-23: Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 407 Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ... 116

Tabelle 4-24: Charakterisierung der ITT-Population für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 407 mit dem zbAM ... 117

Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %) – RCT mit dem zbAM ... 123

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM ... 125

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben ... 126

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zbAM ... 127

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM ... 129

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM ... 131

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik ... 133

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in RCT mit dem zbAM ... 136

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM ... 138

Tabelle 4-34: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM ... 141

Tabelle 4-35: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM ... 144

Tabelle 4-36: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM ... 147

Tabelle 4-37: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM..... 150

Tabelle 4-38: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM..... 153

Tabelle 4-39: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM..... 156

Tabelle 4-40: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM..... 159

Tabelle 4-41: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM..... 162

Tabelle 4-42: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 165

Tabelle 4-43: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 168

Tabelle 4-44: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 171

Tabelle 4-45: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM..... 174

Tabelle 4-46: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 177

Tabelle 4-47: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM..... 180

Tabelle 4-48: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 183

Tabelle 4-49: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Brust)zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie

KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 186

Tabelle 4-50: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter)zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 189

Tabelle 4-51: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 192

Tabelle 4-52: Deskriptive Übersicht der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 195

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM (Datenschnitt 03.04.2018) 198

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität 201

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zbAM 202

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Gesundheitsbezogene Lebensqualität) aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 203

Tabelle 4-57: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 206

Tabelle 4-58: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 208

Tabelle 4-59: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 210

Tabelle 4-60: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 212

Tabelle 4-61: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 216

Tabelle 4-62: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 219

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse 222

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zbAM 224

Tabelle 4-65: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %) 225

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus RCT mit dem zbAM 226

Tabelle 4-67: Systematik zur Darstellung der spezifischen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT 231

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 407 232

Tabelle 4-69: 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 407 238

Tabelle 4-70: 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 407 241

Tabelle 4-71: 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 407 245

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 407 248

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 407 252

Tabelle 4-74: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen für die Studien KEYNOTE 407 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 %) 256

Tabelle 4-75: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %) 259

Tabelle 4-76: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) (Fortsetzung) 259

Tabelle 4-77: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für die Krankheitssymptomatik der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 260

Tabelle 4-78: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 261

Tabelle 4-79: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 262

Tabelle 4-80: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 263

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 264

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Erschöpfung mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 265

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 266

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Schmerzen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 267

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 268

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Diarrhö mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 269

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Bluthusten mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 269

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Dysphagie mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 270

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Alopezie mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 271

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (andere) mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 271

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 276

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 276

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 278

Tabelle 4-94: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 407 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 280

Tabelle 4-95: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM für indirekte Vergleiche 285

Tabelle 4-96: 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 294

Tabelle 4-97: 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 295

Tabelle 4-98: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche 300

Tabelle 4-99: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche 302

Tabelle 4-100: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche 304

Tabelle 4-101: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM für indirekte Vergleiche 310

Tabelle 4-102: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche 311

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 407 Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 313

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 314

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 042 Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 315

Tabelle 4-106: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 407 mit dem zbAM 317

Tabelle 4-107: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042 mit Pembrolizumab-Monotherapie für den Indirekten Vergleich.... 319

Tabelle 4-108: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Population mit einem TPS ≥ 50 %) – RCT (für das zbAM und für die zVT) für indirekte Vergleiche 328

Tabelle 4-109: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 331

Tabelle 4-110 Übersicht der ausgewerteten Endpunkte der Kategorie Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT 333

Tabelle 4-111: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 333

Tabelle 4-112: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben 335

Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche 336

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 338

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 042 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 340

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 343

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 345

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 042 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 347

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus den Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 350

Tabelle 4-120 Übersicht der ausgewerteten Endpunkte der Kategorie Morbidität – indirekte Vergleiche aus RCT 351

Tabelle 4-121: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 352

Tabelle 4-122: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik 353

Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in RCT für indirekte Vergleiche 356

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 359

Tabelle 4-125: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 362

Tabelle 4-126: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 365

Tabelle 4-127: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 368

Tabelle 4-128: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 371

Tabelle 4-129: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 374

Tabelle 4-130: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 377

Tabelle 4-131: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 380

Tabelle 4-132: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 383

Tabelle 4-133: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 386

Tabelle 4-134: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 389

Tabelle 4-135: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 392

Tabelle 4-136: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 395

Tabelle 4-137: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 398

Tabelle 4-138: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 401

Tabelle 4-139: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 404

Tabelle 4-140: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Brust) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 407

Tabelle 4-141: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 410

Tabelle 4-142: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 413

Tabelle 4-143: Deskriptive Übersicht der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 416

Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 420

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 042 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 423

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %... 427

Tabelle 4-147 Übersicht der ausgewerteten Endpunkte der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus RCT... 429

Tabelle 4-148: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden... 429

Tabelle 4-149: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität... 430

Tabelle 4-150: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT für indirekte Vergleiche ... 431

Tabelle 4-151: Ergebnisse für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 433

Tabelle 4-152: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 435

Tabelle 4-153: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 438

Tabelle 4-154: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 440

Tabelle 4-155: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 443

Tabelle 4-156: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 446

Tabelle 4-157: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 449

Tabelle 4-158 Übersicht der ausgewerteten Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT ... 453

Tabelle 4-159: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 454

Tabelle 4-160: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse ... 455

Tabelle 4-161: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche ... 459

Tabelle 4-162: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population PD-L1 TPS ≥ 50 %) ... 460

Tabelle 4-163: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population TPS ≥ 50 %) ... 461

Tabelle 4-164: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus RCT mit dem zbAM ... 463

Tabelle 4-165: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 042 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 468

Tabelle 4-166: Systematik zur Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT ... 473

Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 407 ... 474

Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 407 ... 477

Tabelle 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 407 ... 480

Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 407 ... 483

Tabelle 4-171: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042 ... 486

Tabelle 4-172: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042 ... 493

Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042 ... 495

Tabelle 4-174: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042 ... 499

Tabelle 4-175: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 407 ... 501

Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 407 ... 505

Tabelle 4-177: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042 ... 508

Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018) ... 512

Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 in der Patientenpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ... 515

Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ... 519

Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ... 527

Tabelle 4-182: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ... 534

Tabelle 4-183: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ... 542

Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ... 549

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse gesamt (AEOSI) nach SOC aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ... 553

Tabelle 4-186: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich[a] (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %) ... 561

Tabelle 4-187 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 mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 564

Tabelle 4-188 Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse des indirekten Vergleichs (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 565

Tabelle 4-189 Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse des indirekten Vergleichs (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 566

Tabelle 4-190 Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 568

Tabelle 4-191: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 571

Tabelle 4-192: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 571

Tabelle 4-193: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 572

Tabelle 4-194: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 574

Tabelle 4-195: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus dem ITC (KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042) 576

Tabelle 4-196: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 589

Tabelle 4-197: Suche nach RCT mit dem zbAM in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 613

Tabelle 4-198: Suche nach RCT mit dem zbAM für indirekte Vergleiche in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 613

Tabelle 4-199: Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 613

Tabelle 4-200: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 615

Tabelle 4-201: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 616

Tabelle 4-202: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 658

Tabelle 4-203: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 659

Tabelle 4-204: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 705

Tabelle 4-205: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 706

Tabelle 4-206: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zur zVT – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 747

Tabelle 4-207: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zur zVT – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 748

Tabelle 4-208 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 407 791

Tabelle 4-209 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 024 800

Tabelle 4-210 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 042 813

Tabelle 4-211 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 407 824

Tabelle 4-212 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 042 830

Tabelle 4-213: Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 845

Tabelle 4-214: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 846

Tabelle 4-215: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 847

Tabelle 4-216: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 848

Tabelle 4-217: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 849

Tabelle 4-218: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 850

Tabelle 4-219: Charakterisierung der ITT-Population für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 024 851

Tabelle 4-220: Übersicht über die Datenschnitte der für dieses Nutzendossier relevanten Studien 853

Tabelle 4-221: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) 854

Tabelle 4-222: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %) 855

Tabelle 4-223: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %) 855

Tabelle 4-224: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %) 856

Tabelle 4-225: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %) 856

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation 82

Abbildung 4-2: Evidenznetzwerk für den indirekten Vergleich nach Bucher zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und Pembrolizumab-Monotherapie 89

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM, Patienten mit PD-L1 TPS von < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 105

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM, Patienten mit PD-L1 TPS von ≥ 50 % 106

Abbildung 4-5: Zeit bis zum Therapiewechsel vom Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 407, TPC Survey Population PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 03.04.2018) 124

Abbildung 4-6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 03.04.2018) 130

Abbildung 4-7: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 03.04.2018) .. 132

Abbildung 4-8: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 03.04.2018) 140

Abbildung 4-9: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 142

Abbildung 4-10: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 145

Abbildung 4-11: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 148

Abbildung 4-12: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 151

Abbildung 4-13: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus

der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 154

Abbildung 4-14: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 157

Abbildung 4-15: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 160

Abbildung 4-16: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 163

Abbildung 4-17: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 166

Abbildung 4-18: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 169

Abbildung 4-19: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 172

Abbildung 4-20: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 175

Abbildung 4-21: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 178

Abbildung 4-22: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 181

Abbildung 4-23: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 184

Abbildung 4-24: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Brust) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13

aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 187

Abbildung 4-25: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 190

Abbildung 4-26: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 193

Abbildung 4-27: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 196

Abbildung 4-28: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM (Datenschnitt: 03.04.2018) 199

Abbildung 4-29: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM (Datenschnitt: 03.04.2018) 200

Abbildung 4-30: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM (Datenschnitt: 03.04.2018) 204

Abbildung 4-31: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 207

Abbildung 4-32: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 210

Abbildung 4-33: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 212

Abbildung 4-34: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 214

Abbildung 4-35: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 217

Abbildung 4-36: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM 220

Abbildung 4-37: 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 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) 227

Abbildung 4-38: 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 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) 228

Abbildung 4-39: 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 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) 229

Abbildung 4-40: 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 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) 230

Abbildung 4-41: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) 234

Abbildung 4-42: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Endokrine Erkrankungen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) 236

Abbildung 4-43: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) 237

Abbildung 4-44: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines Schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) in der SOC Untersuchungen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) 243

Abbildung 4-45: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Immunvermittelten unerwünschten Ereignisses gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) 249

Abbildung 4-46: 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 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) 250

Abbildung 4-47: 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 Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) 251

Abbildung 4-48: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten Immunvermittelten unerwünschten Ereignisses gesamt in der SOC Endokrine Erkrankungen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) 254

Abbildung 4-49: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM für indirekte Vergleiche, Patienten mit PD-L1 TPS von ≥ 50 % 298

Abbildung 4-50: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche, Patienten mit PD-L1 TPS von ≥ 50 % 299

Abbildung 4-51: Zeit bis zum Therapiewechsel vom Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 407, TPC Survey Population PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 03.04.2018) 329

Abbildung 4-52: Zeit bis zum Therapiewechsel vom Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 042, TPC Survey Population PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 26.02.2018) 331

Abbildung 4-53: Evidenznetzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und Pembrolizumab-Monotherapie 334

Abbildung 4-54: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 03.04.2018) 339

Abbildung 4-55: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 042 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 26.02.2018) 341

Abbildung 4-56: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 03.04.2018) 346

Abbildung 4-57: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 042 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 26.02.2018) 348

Abbildung 4-58: Evidenznetzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und Pembrolizumab-Monotherapie 352

Abbildung 4-59: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 03.04.2018) 361

Abbildung 4-60: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der

Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 363

Abbildung 4-61: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 366

Abbildung 4-62: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 369

Abbildung 4-63: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 372

Abbildung 4-64: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 375

Abbildung 4-65: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 378

Abbildung 4-66: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 381

Abbildung 4-67: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 384

Abbildung 4-68: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 387

Abbildung 4-69: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 390

Abbildung 4-70: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 393

Abbildung 4-71: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13

aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 396

Abbildung 4-72: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 399

Abbildung 4-73: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 402

Abbildung 4-74: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 405

Abbildung 4-75: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Brust) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 408

Abbildung 4-76: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 411

Abbildung 4-77: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 414

Abbildung 4-78: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM 417

Abbildung 4-79: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 03.04.2018) 421

Abbildung 4-80: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 03.04.2018) 422

Abbildung 4-81: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 042 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 26.02.2018) 424

Abbildung 4-82: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 042 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 26.02.2018) 425

Abbildung 4-83: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-

C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 03.04.2018) ... 434

Abbildung 4-84: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 436

Abbildung 4-85: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 439

Abbildung 4-86: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 442

Abbildung 4-87: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 444

Abbildung 4-88: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 447

Abbildung 4-89: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM ... 450

Abbildung 4-90: Evidenznetzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und Pembrolizumab-Monotherapie ... 455

Abbildung 4-91: 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 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) ... 464

Abbildung 4-92: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) ... 465

Abbildung 4-93: 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 % der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) ... 466

Abbildung 4-94: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) ... 467

Abbildung 4-95: 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 042 (Datenschnitt 26.02.2018) ... 469

Abbildung 4-96: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018) ... 470

Abbildung 4-97: 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 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018) 471

Abbildung 4-98: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018) 472

Abbildung 4-99: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) 476

Abbildung 4-100: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018) 489

Abbildung 4-101: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018) 490

Abbildung 4-102: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018) 491

Abbildung 4-103: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018) 492

Abbildung 4-104: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018) 497

Abbildung 4-105: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018) 498

Abbildung 4-106: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) 502

Abbildung 4-107: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) 503

Abbildung 4-108: 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 % der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018) 504

Abbildung 4-109: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt: 26.02.2018) 509

Abbildung 4-110: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt: 26.02.2018) 510

Abbildung 4-111: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Grad 3-5) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt: 26.02.2018) 511

Abbildung 4-112: Flow-Chart nach CONSORT für die KEYNOTE 407 modifiziert nach (88) 800

Abbildung 4-113: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 024 modifiziert nach Reck et al. und dem Studienbericht (100, 117)..... 813

Abbildung 4-114: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 042 (118) 822

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase (Anaplastic Lymphom Kinase)
ALT	Alaninaminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
APaT	Analysepopulation
ASaT	All Subjects as Treated
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BICR	Blinded Independent Central Review
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
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Duration Of Response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Euro QoL-5 Dimensions)
FAS	Full Analysis Set
GCP	Good Clinical Practice

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
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
MAR	Missing At Random
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTC	Mixed-Treatment-Comparison
n.a.	Nicht anwendbar
nab	Nanoparticle bound
n.c.	Nicht berechnet (not calculated)
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-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PFS(2)	Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (in der nachfolgenden Therapielinie)
p. o.	Per os
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient reported Outcome)

Abkürzung	**Bedeutung**
PS	Leistungsstatus (Performance Status)
PT	Preferred Term
Q3W	Alle 3 Wochen
QLQ-C30	Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items (Quality of Life Questionnaire – Cancer 30)
QLQ-LC-13	Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items (Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13)
Q-TWiST	Qualitätsadjustiertes Überleben gemäß der qualitätsadjustierten Zeit ohne Symptomatik und Toxizität (Quality-adjusted Time Without Symptoms and Toxicity)
RANKL	Receptor Activator of NF-κB
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
(ir)RECIST	(Immune-related) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RMST	Restricted Mean Survival Time
RPSFT	Rank-Preserving Structural Failure Time
SAP	Statistical Analysis Plan
SBRT	Stereotaktische Strahlentherapie
s. c.	Subkutan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
sPD-L1	Lösliches PD-L1 (soluble PD-L1)
SOC	Systemorganklasse
STE	Surrogate-Threshold-Effekts
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis)
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

Abkürzung	**Bedeutung**
TTST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Time to Subsequent Therapy)
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WFRT	Weitfeld-Strahlentherapie
WHO	Weltgesundheitsorganisation
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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie bei Erwachsenen.

Hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) folgt MSD der Entscheidung des 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:

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

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten, 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; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [AM-RL] (1))

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel.

<u>Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 50 % (TPS):</u>

- Pembrolizumab als Monotherapie

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

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

Der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel wird in diesem Nutzendossier in der Treatment of Physician's Choice (TPC) Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Carboplatin und nab-Paclitaxel, oder Carboplatin gemäß Off-Label Verordnung) abgeleitet und entspricht einem direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT. In der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % wird der Zusatznutzen auf Basis eines indirekten Vergleichs gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie abgeleitet.

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um die benannte Fragestellung zu untersuchen, wurde 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 plattenepithelialen NSCLC in der Erstlinienbehandlung untersuchen.

Die gesuchte Prüfintervention lautet Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel. Pembrolizumab wird gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige intravenöse (i. v.) Infusion angewendet (2, 3). Die Anwendung von Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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 (1, 4-6).

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 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. Der Studientyp wird auf RCT eingegrenzt.

Datenquellen

Im Rahmen der Literaturrecherche wurde im Anwendungsgebiet „Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen“ eine RCT identifiziert. Somit basiert der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) auf den Ergebnissen der doppelblinden, multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 407 (Evidenzstufe 1b).

Die Studie KEYNOTE 407 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie. Die Studie evaluiert neben dem Gesamtüberleben und 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 407 die patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der validierten Fragebögen EQ-5D VAS und EORTC-QLQ-C30 sowie dem krankheitsbezogenen Fragebogen EORTC-QLQ-LC13 evaluiert.

Für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % konnte keine direkt vergleichende Studie zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber Pembrolizumab-Monotherapie identifiziert werden. Daher basiert die Ableitung des Zusatznutzens auf einem indirekten Vergleich (KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042) über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel), für welchen neben der RCT KEYNOTE 407 auch die zwei RCT KEYNOTE 024 (Evidenzstufe 1b) und KEYNOTE 042 (Evidenzstufe 1b) identifiziert wurden. Aufgrund der geringen Anzahl Patienten aus der Studie KEYNOTE 024, die für einen indirekten Vergleich geeignet waren (TPC Survey Population, sowie Brückenkomparator bestehend aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel), wird die Studie KEYNOTE 024 nicht für den indirekten Vergleich berücksichtigt.

Die Studie KEYNOTE 042 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie. Die Studie evaluiert neben dem Gesamtüberleben und dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, auch den gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse.

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 Consolidated Standards of Reporting Trials (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 indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt (7).

Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Nutzen

Um die Versorgungssituation in Deutschland gemäß Zulassungsstatus und AM-RL 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 seitens des Prüfarztes vor Randomisierung für eine Therapie mit Carboplatin und nab-Paclitaxel ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der AM-RL Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel 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 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel wird für die Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) anhand eines **direkten Vergleichs gegenüber der zVT basierend auf einer Zulassungsstudie** (KEYNOTE 407) abgeleitet.

Die für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogene KEYNOTE 407 besitzt auf Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich somit ein **Hinweis** für einen Zusatznutzen ableiten. Darüber hinaus basieren die Ergebnisse auf der TPC Survey Population, welche sowohl alle Patienten umfasst, die seitens des Prüfarztes vor Randomisierung für eine Therapie mit Carboplatin und nab-Paclitaxel ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der AM-RL Carboplatin in Kombination

mit Paclitaxel Off-label eingesetzt hat. Somit sind die Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

Studie: KEYNOTE 407[b]	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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]
Mortalität[f]								
Gesamtüberleben	157	47 (29,9)	14,4 [13,2; -]	153	68 (44,4)	11,1 [8,9; 13,8]	0,56 [0,38; 0,82]	0,003
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	157	86 (54,8)	6,3 [6,2; 8,5]	153	100 (65,4)	5,6 [4,5; 6,2]	0,67 [0,50; 0,91]	0,009
Morbidität								
Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen[g]								
Erschöpfung	156	100 (64,1)	1,9 [1,4; 2,4]	152	93 (61,2)	2,1 [1,5; 3,3]	1,02 [0,76; 1,36]	0,912
Übelkeit und Erbrechen	156	70 (44,9)	6,4 [3,4; -]	152	70 (46,1)	4,2 [3,0; -]	0,98 [0,69; 1,37]	0,891
Schmerzen	156	70 (44,9)	4,4 [3,5; -]	152	80 (52,6)	3,7 [2,6; 4,8]	0,72 [0,52; 1,0047]	0,053
Dyspnoe	156	61 (39,1)	8,5 [4,4; -]	152	66 (43,4)	5,6 [3,5; -]	0,79 [0,55; 1,13]	0,191
Schlaflosigkeit	156	64 (41,0)	10,4 [3,6; -]	152	69 (45,4)	4,2 [2,9; -]	0,83 [0,58; 1,17]	0,283
Appetitverlust	156	78 (50,0)	4,0 [3,0; 6,5]	152	69 (45,4)	6,2 [2,8; 6,9]	0,99 [0,71; 1,38]	0,943
Verstopfung	156	64 (41,0)	9,0 [3,7; -]	152	54 (35,5)	11,1 [4,2; 11,1]	1,01 [0,70; 1,47]	0,958
Diarrhö	156	54 (34,6)	Nicht erreicht [5,8; -]	152	49 (32,2)	11,3 [-; -]	1,07 [0,72; 1,59]	0,742
Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen[g]								
Dyspnoe	156	92 (59,0)	2,6 [2,0; 3,5]	152	88 (57,9)	2,6 [2,1; 3,7]	0,97 [0,72; 1,31]	0,836
Husten	156	52 (33,3)	Nicht erreicht [7,3; -]	152	47 (30,9)	Nicht erreicht [6,3; -]	0,95 [0,63; 1,41]	0,784
Hämoptoe	156	23 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	152	26 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,44; 1,39]	0,402
Mundschmerzen	156	42 (26,9)	Nicht erreicht [9,5; -]	152	43 (28,3)	Nicht erreicht [8,5; -]	0,83 [0,54; 1,29]	0,417
Dysphagie	156	25 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	42 (27,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,31; 0,86]	0,011
Periphere Neuropathie	156	89 (57,1)	2,4 [2,1; 3,5]	152	94 (61,8)	2,6 [2,1; 3,0]	0,78 [0,58; 1,05]	0,098
Alopezie	156	133 (85,3)	0,8 [0,7; 0,9]	152	125 (82,2)	0,8 [0,7; 0,9]	1,09 [0,85; 1,40]	0,500

Studie: KEYNOTE 407[b]	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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]
Schmerzen (Brust)	156	42 (26,9)	Nicht erreicht [-; -]	152	55 (36,2)	7,0 [6,3; -]	0,69 [0,46; 1,04]	0,074
Schmerzen (Arm/Schulter)	156	55 (35,3)	10,4 [6,7; -]	152	53 (34,9)	11,1 [5,7; -]	0,85 [0,58; 1,26]	0,427
Schmerzen (andere)	156	77 (49,4)	3,6 [2,8; 6,7]	152	66 (43,4)	5,7 [3,7; 7,0]	1,10 [0,79; 1,54]	0,569
Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte (bzw. 7 Punkte) der EQ-5D VAS[g]								
EQ-5D VAS (10 Punkte)	156	83 (53,2)	3,4 [2,3; 6,5]	152	84 (55,3)	3,7 [2,3; 4,2]	0,87 [0,64; 1,19]	0,386
EQ-5D VAS (7 Punkte)	156	87 (55,8)	3,0 [2,1; 4,2]	152	94 (61,8)	2,3 [1,9; 3,5]	0,81 [0,60; 1,09]	0,157
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod[f]								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	157	63 (40,1)	11,7 [8,5; -]	153	97 (63,4)	7,3 [6,1; 8,6]	0,49 [0,35; 0,68]	< 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[g]								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	156	80 (51,3)	3,6 [2,2; 6,4]	152	79 (52,0)	3,5 [2,1; 5,1]	0,89 [0,65; 1,23]	0,488
Körperliche Funktion	156	77 (49,4)	3,5 [2,4; 9,5]	152	91 (59,9)	2,8 [2,1; 4,0]	0,71 [0,52; 0,96]	0,028
Rollenfunktion	156	91 (58,3)	3,1 [2,3; 3,7]	152	85 (55,9)	2,8 [1,8; 4,2]	0,98 [0,73; 1,32]	0,896
Emotionale Funktion	156	49 (31,4)	Nicht erreicht [-; -]	152	53 (34,9)	Nicht erreicht [6,1; -]	0,77 [0,52; 1,15]	0,205
Kognitive Funktion	156	71 (45,5)	4,1 [3,2; -]	152	77 (50,7)	3,5 [2,3; 6,2]	0,83 [0,60; 1,16]	0,277
Soziale Funktion	156	76 (48,7)	4,0 [2,8; 7,8]	152	81 (53,3)	2,8 [2,1; 4,2]	0,87 [0,63; 1,20]	0,388
Unerwünschte Ereignisse[h]								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	157	153 (97,5)	0,6 [0,4; 0,9]	152	151 (99,3)	0,6 [0,4; 0,7]	0,89 [0,71; 1,12]	0,333
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	157	63 (40,1)	71,0 [38,1; -]	152	69 (45,4)	Nicht erreicht [14,7; -]	0,80 [0,57; 1,13]	0,209
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	157	107 (68,2)	8,4 [6,9; 11,7]	152	118 (77,6)	5,1 [3,1; 6,7]	0,69 [0,53; 0,90]	0,006
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	157	31 (19,7)	Nicht erreicht [62,4; -]	152	19 (12,5)	Nicht erreicht [56,3; -]	1,38 [0,78; 2,44]	0,274
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	157	41 (26,1)	Nicht erreicht [-; -]	152	13 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,09 [1,66; 5,77]	< 0,001
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	157	14 (8,9)	Nicht erreicht [-; -]	152	7 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,96 [0,79; 4,85]	0,147
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	157	19 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	152	8 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,28 [0,9971; 5,20]	0,051

Studie: KEYNOTE 407[b]	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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]

a: Als platinbasierte Chemotherapie wurde im Rahmen der Studie die Kombination aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel untersucht.

b: Datenschnitt KEYNOTE 407: 03.04.2018

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1-Expression (TPS ≥ 1 % vs. < 1 %), Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel)

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

f: Anzahl der Patienten: ITT

g: Anzahl der Patienten: FAS

h: Anzahl der Patienten: ASaT

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 VAS: EuroQoL-5 Dimensions Visual Analogue Scale; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; 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

Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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 des bedeutsamen Symptoms Dysphagie, sowie in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Funktionsskala Körperliche Funktion. Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel führt im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zu einer bisher nicht erreichten deutlichen Verringerung von Schweren unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5). Nachteile im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zeigen sich nur in Teilaspekten der Nebenwirkungen bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt. Bei den aufgetretenen Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen handelt es sich um bekannte Nebenwirkungen der Immunonkologika, die den behandelnden Ärzten bekannt und gut kontrollierbar sind. In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie und somit ein **Hinweis 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 die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % liegt keine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA am 30.01.2019 in der Beratung benannten zVT Pembrolizumab-Monotherapie vor, obwohl hochwertige Evidenz in Form der Zulassungsstudie KEYNOTE 407 vorliegt. Daher wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für die Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % anhand eines **indirekten Vergleichs gegenüber der zVT basierend auf zwei RCT** (KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042) abgeleitet.

Die für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens für die Patientenpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % herangezogenen RCT KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 besitzen auf Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Es liegt ein methodisch adäquat durchgeführter adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher vor. Demzufolge lässt sich zumindest ein **Anhaltspunkt** für den Zusatznutzen ableiten. Darüber hinaus basieren die Ergebnisse auf der TPC Survey Population, welche sowohl alle Patienten umfasst, die seitens des Prüfarztes vor Randomisierung für eine Therapie mit Carboplatin und nab-Paclitaxel ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der AM-RL Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel Off-label eingesetzt hat. Somit sind die Ergebnisse der Studie 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)

Studien: KEYNOTE 407[b] vs. KEYNOTE 042[b]	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. Pembrolizumab-Monotherapie[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]**	**ITC Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d,e]**
Mortalität[f]								
Gesamtüberleben	55	21 (38,2)	12,9 [8,3;-]	57	35 (61,4)	15,1 [8,2;23,3]	1,06 [0,51;2,22]	0,872
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	55	33 (60,0)	6,8 [5,6;8,3]	57	48 (84,2)	6,4 [3,9;8,3]	0,72 [0,38;1,38]	0,322
Morbidität								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod[f]								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	55	28 (50,9)	8,3 [6,8;-]	57	42 (73,7)	7,8 [4,6;11,5]	0,77 [0,40;1,48]	0,435
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Nicht zutreffend								

Studien: KEYNOTE 407[b] vs. KEYNOTE 042[b]	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Pembrolizumab-Monotherapie			Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. Pembrolizumab-Monotherapie[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]	ITC Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]
Unerwünschte Ereignisse[g]								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	55	55 (100,0)	0,9 [0,4;1,1]	57	54 (94,7)	3,0 [2,1;4,3]	2,48 [1,44; 4,27]	0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	55	24 (43,6)	Nicht erreicht [12,0;-]	57	19 (33,3)	105,6 [44,3;-]	1,58 [0,61; 4,04]	0,344
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	55	45 (81,8)	5,3 [2,1;9,0]	57	25 (43,9)	48,3 [36,1;107,0]	2,85 [1,30; 6,24]	0,009
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	55	15 (27,3)	Nicht erreicht [46,4;-]	57	12 (21,1)	Nicht erreicht [82,9;-]	1,58 [0,40; 6,23]	0,516
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	55	14 (25,5)	Nicht erreicht [-;-]	57	13 (22,8)	105,6 [51,0;-]	2,14 [0,40; 11,40]	0,371
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	55	6 (10,9)	Nicht erreicht [-;-]	57	7 (12,3)	Nicht erreicht [105,6;-]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-;-]	57	9 (15,8)	Nicht erreicht [107,0;-]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Brückenkomparator: Carboplatin und Paclitaxel oder Carboplatin und nab-Paclitaxel
b: Datenschnitt KEYNOTE 407: 03.04.2018; Datenschnitt KEYNOTE 042: 26.02.2018
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Chemotherapie (KEYNOTE 407) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 042))
e: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler
f: Anzahl der Patienten: ITT
g: Anzahl der Patienten: ASaT

AEOSI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITC: Indirekter Vergleich; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; nab: Nanoparticle bound; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Erstlinienbehandlung von Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1 TPS $\geq 50\,\%$ zeigt sich im indirekten Vergleich gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie eine vergleichbare Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass sich ein additiver Effekt der Nebenwirkungen der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie auf diese Population negativ auswirken kann. In der Gesamtschau besteht nach 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 5 VerfO des G-BA **kein Zusatznutzen**.

Der medizinische Nutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zur Pembrolizumab-Monotherapie ergibt sich durch ihren klinischen Stellenwert bei Patienten mit hohem Remissionsdruck. Unter einem

erhöhten Remissionsdruck versteht man eine erhebliche Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes oder einzelner Organfunktionen durch rasch wachsende Tumore, die klinisch ein sofortiges und intensives Ansprechen erfordern, weil sie aufgrund der Lage des Tumors und der Ausbreitung mit einer akuten Lebensgefährdung einhergehen können. Hierbei handelt es sich nicht um eine konsensuelle Definition, vielmehr ist die patientenindividuelle klinische Beurteilung aus Sicht des behandelnden Onkologen von zentraler Bedeutung (8).

Diese klinische Notwendigkeit spiegelt sich auch im Wortlaut der Fachinformation wider: „bei Patienten mit NSCLC, deren Tumoren eine hohe PD-L1-Expression aufweisen, sollte das Nebenwirkungsrisiko einer Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab berücksichtigt und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Kombinationstherapie individuell bewertet werden“ (2, 3). Somit steht für Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC und PD-L1 TPS ≥ 50 % nach patientenindividueller Abwägung gemäß Fachinformation eine **relevante Therapieoption** in der Erstlinientherapie zur Verfügung.

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 Zusatznutzens von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen NSCLC mit plattenepithelialer Histologie bei Erwachsenen.

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® (Pembrolizumab) ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.

Gemäß Indikationserweiterung wird KEYTRUDA® in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei nicht vorbehandelten Patienten angewendet, deren Tumoren unabhängig von der PD-L1-Expression eine 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 (2, 3).

Dem Ergebnis des Beratungsgespräches (Vorgangsnummer 2018-B-249) mit dem G-BA vom 30.01.2019 folgend, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel getrennt für die Teilpopulationen der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) und für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % abgeleitet.

Intervention

Für die Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem NSCLC in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 200 mg, jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus als i. v. Infusion über 30 Minuten. Im Rahmen der Kombination mit Pembrolizumab sollte Carboplatin in einer Dosis von Area Under the Curve 6 (AUC6) (bzw. 500 mg/m² Körperoberfläche [KOF]) und entweder Paclitaxel in einer Dosis von 200 mg/m² KOF jeweils am ersten Tag oder nab-Paclitaxel in einer Dosis von 100 mg/m² KOF am ersten, achten und 15. Tag eines dreiwöchigen Zyklus i. v. gegeben werden. Die Patienten sollten mit der Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für vier Zyklen und anschließend mit Pembrolizumab allein bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (1-6).

Vergleichstherapie

MSD folgt der Entscheidung des G-BA aus dem Beratungsgespräch vom 30.01.2019 hinsichtlich der festgelegten zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel als Erstlinienbehandlung des metastasierenden, plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen (9):

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

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten, 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; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL (1))

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %:

- Pembrolizumab-Monotherapie

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 plattenepithelialen metastasierenden NSCLC bei Tumoren bereits von der Leitlinie der DGHO empfohlen (10). Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt weiterhin bei Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % eine Chemotherapie aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Gemcitabin oder eine andere platinbasierte Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab (11).

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 vom 21.11.2006, letzte Änderung in Kraft getreten am 05.01.2019, für die Erstlinientherapie des NSCLC vor (1). Demnach ist Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten verordnungsfähig, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin infrage kommen (1, 5). Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich laut Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL 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 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) gegenüber Carboplatin-basierten Off-label Kombinationschemotherapien, sowie Carboplatin in Kombination mit

nab-Paclitaxel 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 patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse.

Studientypen

Die Bewertung wird auf Grundlage von RCT zur oben genannten Fragestellung vorgenommen.

Datenquellen der Nutzenbewertung

Für das in diesem Dossier beschriebene Anwendungsgebiet fließen insgesamt zwei Studien in die statistische Auswertung mit ein: KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042.

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, plattenepithelialen NSCLC, unabhängig der PD-L1-Expression 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 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel. Pembrolizumab muss dabei gemäß den Angaben der Fachinformation von KEYTRUDA® zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige i. v. Infusion angewendet werden (2, 3). Die Anwendung von Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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 (1, 4-6).

Gemäß des Beratungsgespräches mit dem G-BA vom 30.01.2019 (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) unter Beachtung des Zulassungsstatus, oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten, 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; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL (1)), oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel. Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % lautet die Vergleichsintervention: Pembrolizumab-Monotherapie.

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

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

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (Nicht E)**
1	Patientenpopulation	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)	Patienten unter 18 Jahren Andere Therapielinie Andere Histologie Andere Erkrankungen oder Gesunde
2	Prüfintervention	Pembrolizumab (200 mg alle 3 Wochen als 30-minütige, i. v. Infusion) in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel	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 Kategorien: • 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 Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

i. v.: intravenös; 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 bei Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (Nicht E)**
1	Patientenpopulation	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, PD-L1 TPS ≥ 50 %	Patienten unter 18 Jahren Andere Therapielinie Andere Histologie Andere Erkrankungen oder Gesunde
2	Prüfintervention	Pembrolizumab (200 mg alle 3 Wochen als 30-minütige, i. v. Infusion) in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel	Abweichende Dosierung oder abweichende Anwendung gemäß Fachinformation
3	Vergleichsintervention	Pembrolizumab-Monotherapie (200 mg alle 3 Wochen als 30-minütige, i. v. Infusion)	Andere Therapien
4	Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus folgenden Kategorien: • 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
i. v.: intravenös; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und der zVT Pembrolizumab-Monotherapie bei Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Daher wurde 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 bei Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den indirekten Vergleich

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (Nicht E)**
1	Patientenpopulation	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, PD-L1 TPS ≥ 50 %	Patienten unter 18 Jahren Andere Therapielinie Andere Histologie Andere Erkrankungen oder Gesunde
2	Prüfintervention	Pembrolizumab (200 mg alle 3 Wochen als 30-minütige, i. v. Infusion) in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel	Abweichende Dosierung oder abweichende Anwendung gemäß Fachinformation
3	Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	
4	Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus folgenden Kategorien: • 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
i. v.: intravenös; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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 bei Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den indirekten Vergleich

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (Nicht E)**
1	Patientenpopulation	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, PD-L1 TPS ≥ 50 %	Patienten unter 18 Jahren Andere Therapielinie Andere Histologie Andere Erkrankungen oder Gesunde
2	Prüfintervention	Pembrolizumab-Monotherapie (200 mg alle 3 Wochen als 30-minütige, i. v. Infusion)	Abweichende Dosierung oder abweichende Anwendung gemäß Fachinformation
3	Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	
4	Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus folgenden Kategorien: • 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
i. v.: intravenös; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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 Literaturrecherche 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 Plattform (ICTRP) Search Portal mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– 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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

---

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] 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.
[4] 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.

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
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus
- Krankheitsstadium
- 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])
- Taxan-Chemotherapie (nur für KEYNOTE 407)

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 LC13 • EQ-5D VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• EORTC QLQ-C30
Unerwünschte Ereignisse	• 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 wird von der EMA als Surrogatendpunkt für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Die EMA fordert diesen regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen (15, 16). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ergänzend dargestellt.

Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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 oder Tod unter 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 (24).

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 (25). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit, sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (25, 26). Bei Tumorpatienten kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (27). 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 (27). Die Fatigue ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, das deren Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (26, 28-30).

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 (31). Auch die Krebserkrankung selbst kann zu Unwohlsein führen (32). 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 (33). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (32).

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 (34). 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 (34). 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 (35, 36).

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 (37). 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 (38). Schätzungen zu Folge leiden 30 % bis 60 % der Krebspatienten unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung (39, 40).

Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Viele Krebspatienten leiden unter veränderten Stuhlgewohnheiten und vermindertem Appetit (41). Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können sie mitunter über einen längeren Zeitraum existieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (42, 43). 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 (42).

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 globalen Gesundheitsstatus 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 (44).

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 (45). 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 (35).

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 (46). 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 (47), 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 (35).

Kognitive Funktion

Viele Krebspatienten oder Remissionspatienten leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (48). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von Krebs betroffen sind, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerung) und die exekutive Funktion (35, 49). Diese funktionale Dysfunktion steht im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität, sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (50). Patienten berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität schwer beeinträchtigt (51).

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 (35). 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 (52). 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 (24, 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 (37). 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% (11).

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 (31, 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 (62). 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 Haarverlust 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). Der Haarverlust 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 (54).

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 (34). 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 ((71); Kapitel 17.4). Im Verlauf der Erkrankung leiden ca. 75% aller Lungenkrebspatienten an tumorassoziierten Schmerzen und knapp die Hälfte der Betroffenen ist auf die tägliche Einnahme von Schmerzmitteln angewiesen (72). Körperliche Schmerzen beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten erheblich und begünstigen zusätzlich psychische Erkrankungen (36).

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 (73). 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 (74). Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS die Bewertung der aktuellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität einer Person dar (75). 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 ersten 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 (76). 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 SOC (kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities [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 407, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) basieren auf der jeweiligen TPC Survey Studienpopulation. Diese Population setzt sich aus Patienten zusammen, für die der Prüfarzt für den Zeitpunkt vor Randomisierung entweder die Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel, oder aufgrund eines ungünstigen Toxizitätsprofils von Cisplatin die in Deutschland als Off-Label anerkannte Kombination aus Carboplatin und einem Drittgenerationszytostatikum gewählt hat. Für den Off-Label Einsatz von Carboplatin muss eine plausible medizinische Rationale vorliegen.

Umsetzung TPC Survey Population

Von den in den Studien KEYNOTE 407, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 möglichen Therapieoptionen im Chemotherapie-Arm ist die Therapiekombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel, sowie Cisplatin und Gemcitabin zur Behandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC zugelassen. Carboplatin ist gemäß der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten verordnungsfähig, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin infrage kommen (1, 5). Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren (1, 77). 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 empfohlen (siehe auch die Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2 und Abschnitt 3.2 in Modul 3C) (10). Um die Versorgungssituation in Deutschland gemäß Zulassungsstatus und Off-Label-Anwendung abzubilden, wird im vorliegenden Dossier der Therapieeffekt von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber Carboplatin in Kombination nab-Paclitaxel sowie Carboplatin-basierten Off-label Chemotherapien 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 mindestens sechs bzw. 12 Monate zuvor abgeschlossen war. Die Rationale für die Behandlung mit einer Carboplatin-basierten Chemotherapie wurde im Rahmen einer Prüfarztbefragung (TPC) 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) (78-81).

Die genannten Gründe für die Therapierationale in den Studien KEYNOTE 407, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 verdeutlichen, dass die Entscheidung eines Prüfarztes für oder gegen eine Carboplatin-basierte Chemotherapie 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 AM-RL Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel 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-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten in der TPC Survey Population. Auswertungen auf Basis der ITT-TPC-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-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-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-Population 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 (PRO) 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 407 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 der Studie 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 beschrieben. Die Analysemethode innerhalb von Subgruppenkategorien wird analog zu der 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 Hazard Ratios (HR) inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) basiert auf folgenden Analysemodellen:

Primäranalyse der Endpunkte im vorliegenden Dossier

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

Endpunkt	**Studie**	**Analysemodell**
Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	KEYNOTE 407	Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1 %)[a], Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)
	KEYNOTE 024	Nicht zutreffend[b]
	KEYNOTE 042	Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
Krankheits-Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS)	KEYNOTE 407	Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1 %)[a], Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)
	KEYNOTE 024	Nicht zutreffend[b]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	KEYNOTE 407	Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1 %)[a], Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)
	KEYNOTE 024	Nicht zutreffend[b]

Endpunkt	Studie	Analysemodell
Unerwünschte Ereignisse	KEYNOTE 407 KEYNOTE 042	Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
	KEYNOTE 024	Nicht zutreffend[b]

a: Eine Stratifikation nach PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1 %) erfolgte ausschließlich für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

b: In den Analysen des vorliegenden Dossiers wurden aus der KEYNOTE 024 für den ITC ausschließlich Patienten aus der TPC Survey Population mit plattenepithelialer Histologie und einer Chemotherapie bestehend aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel als Brückenkomparator berücksichtigt. Der resultierende Stichprobenumfang aus der KEYNOTE 024 umfasst 2 Patienten aus dem Pembrolizumab-Monotherapie-Arm und 4 Patienten aus dem Chemotherapie-Arm. Auf Grund des geringen Stichprobenumfangs werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und Unerwünschten Ereignissen als Häufigkeiten (Anzahl und Prozentsätze) in Anhang 4-G berichtet. Auf eine Darstellung der Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS) wird verzichtet.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität; ITC: Indirekter Vergleich; nab: Nanoparticle bound; 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

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 VAS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunken dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung [SD]), der Median, Minimum und Maxium zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine longitudinale Darstellung der Mittelwerte (inklusive Standardfehler) über den Zeitverlauf.

Bewertungsrelevante Studien und dargestellte 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 Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	KEYNOTE 407	03.04.2018
	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS)		
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
	Unerwünschte Ereignisse		

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; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala

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

	Endpunkte	**Intervention[a]**	**Studie**	**Datenschnitt**
Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %	Gesamtüberleben Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	zbAM	KEYNOTE 407	03.04.2018
		zVT	KEYNOTE 024[b, c]	09.05.2016
		zVT	KEYNOTE 042[d]	26.02.2018
	Morbidität (Krankheitssymptomatik)	zbAM	KEYNOTE 407	03.04.2018
		zVT	KEYNOTE 024[b]	09.05.2016
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	zbAM	KEYNOTE 407	03.04.2018
		zVT	KEYNOTE 024[b]	09.05.2016
	Unerwünschte Ereignisse	zbAM	KEYNOTE 407	03.04.2018
		zVT	KEYNOTE 024[b, c]	09.05.2016
		zVT	KEYNOTE 042[d]	26.02.2018

a: Vergleich der Intervention jeweils gegen den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin und Paclitaxel oder Carboplatin und nab-Paclitaxel)

b: In den Analysen des vorliegenden Dossiers wurden aus der KEYNOTE 024 für den ITC ausschließlich Patienten aus der TPC Survey Population mit plattenepithelialer Histologie und einer Chemotherapie bestehend aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel als Brückenkomparator berücksichtigt. Der resultierende Stichprobenumfang aus der KEYNOTE 024 umfasst 2 Patienten aus dem Pembrolizumab-Monotherapie-Arm und 4 Patienten aus dem Chemotherapie-Arm. Auf Grund des geringen Stichprobenumfangs werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und Unerwünschten Ereignissen als Häufigkeiten (Anzahl und Prozentsätze) in Anhang 4-G berichtet. Auf eine Darstellung der Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS) wird verzichtet.

c: KEYNOTE 024 – Darstellung ergänzender Datenschnitte vom Januar 2017 und Juli 2017 in Anhang 4-G

d: 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; ITC: Indirekter Vergleich; nab: Nanoparticle bound; 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

KEYNOTE 407 (TPC Survey Population getrennt nach PD-L1 TPS < 50 % und PD-L1 TPS ≥ 50)

Für die Studie KEYNOTE 407 liegen die vollständigen Ergebnisse aus dem präspezifizierten Datenschnitt 03.04.2018 (Interimanalyse 2) 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 eine robuste Aussage für den Endpunkt Gesamtüberleben getroffen werden.

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

Für die Studie KEYNOTE 024 werden die Ergebnisse aus dem präspezifizierten Datenschnitt vom 09.05.2016 (Interimanalyse 2) betrachtet. 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 robuste 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 das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung) dargestellt, um eine Beurteilung der Konsistenz der Ergebnisse über die Datenschnitte und somit über die Zeit hinweg zu ermöglichen (siehe Anhang 4-G). 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.

Da lediglich eine geringe Anzahl Patienten aus der Studie KEYNOTE 024 für einen indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und Pembrolizumab-Monotherapie in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % geeignet sind, wurde auf die Einbeziehung dieser Patienten in den indirekten Vergleich verzichtet. Die Ableitung des Zusatznutzens in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % beruht auf dem indirekten Vergleich der primären Datenschnitte der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

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 (Interimanalyse 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 04.09.2018 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 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 407. 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 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1). Die Analyse des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung basiert auf der 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 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.

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

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.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung, die Zeit bis zur ersten Folgetherapie definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie, dargestellt. Patienten ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes, oder wenn sie im Verlauf der Studie nicht verstarben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes, zensiert. Patienten, die ein Überlebensupdate nach dem Datenschnitt aufweisen, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.

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). Die Bestimmung der HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells (siehe Tabelle 4-8).

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[5] 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.

[5] *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[6] 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[7] 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.

Nicht zutreffend.

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.

---

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

Der Anteil an Patienten, die wegen des Fortschreitens der Krebserkrankung unter einer platinbasierten Chemotherapie in den Pembrolizumab-Arm wechselten könnte die Effektschätzer des Endpunkts Gesamtüberleben beeinflussen. Patienten mit einer anti-Programmed Cell Death 1 (PD-1)/PD-L1-Therapie als Folgetherapie (z. B.Pembrolizumab) haben eine höhere Wahrscheinlichkeit länger zu leben als Patienten unter einer Standardtherapie. 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 eine anti-PD1/PD-L1-Therapie auf Einzelstudienebene zu untersuchen, wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Zweistufiges Verfahren („Two-stage“ Modell) (82):Die Adjustierung mittels zweistufigem Verfahren basiert auf einem gegenfaktischen Datensatz für die Kontrollgruppe.

- „Rank-Preserving Structural Failure Time“ (RPSFT) Modell (83): 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 eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt um den Einfluss des Ereignisses Tod auf die Ergebnisse des Endpunkts zu untersuchen.

Die im Rahmen der Auswertung der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 durchgeführten Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod sind in Tabelle 4-11 aufgeführt.

Tabelle 4-11: Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen in der Studie KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042

Endpunkt	**Primäranalyse**	**Sensitivitätsanalyse**
Gesamtüberleben	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	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 (76). 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 (76):

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

	Pembrolizumab + Platinbasierte 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: $N1 + N2 \geq 10$ und $N3 + N4 \geq 10$.
- Zusätzlich gilt bei binären Subgruppen, dass in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein müssen: $n1 + n2 \geq 10$ oder $n3 + n4 \geq 10$.
- Darüber hinaus 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 und Abschnitt 4.3.2.1.3.2.1 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 jeweiligen Ergebnisse im Modul 4C des Dossiers wird in diesem Fall verzichtet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Heterogenitätstests werden dem Dossier dennoch als Quelle beigelegt (84).

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 4 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 führt. 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 Subgruppenanalysen 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 (85, 86):

- 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 407

Für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse werden entsprechend der Formatvorlage für die Studie KEYNOTE 407 Ergebnisse zu Subgruppen nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (Männlich vs. Weiblich), Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. ≥ 1 und Region (EU vs. Nicht-EU) berichtet.

Für die Studie KEYNOTE 407 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)
- PD-L1-Expression (Unbekannt vs. TPS < 1 % vs. TPS ≥ 1 %)
- PD-L1-Expression (Unbekannt, TPS < 50 % vs. TPS ≥ 50 %)
- Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel)

Eine Übersicht über alle durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie KEYNOTE 407 im vorliegenden Dossier ist in Tabelle 4-13 dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Studie KEYNOTE 407 für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % sind in Modul 5 abgelegt (84).

Tabelle 4-13: Übersicht der Subgruppenanalysen pro Endpunkt für die Studie KEYNOTE 407

Subgruppenanalyse[a]	Gesamt-überleben	Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	Zeit bis zur Verschlechterung (Krankheits-symptomatik und Gesundheitsbe-zogene Lebens-qualität)	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	X		
Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)	X	X		
Raucherstatus (Nie vs. Ehemals/Aktiv)	X	X	X	X
Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)	X	X	X	X
PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. TPS ≥ 1 %)[b]	X	X	X	X
Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel)	X	X	X	X

a: Aufgrund der separaten Darstellung der TPC Survey Populationen mit PD-L1 TPS < 50 % und TPS ≥ 50 % wird von einer Darstellung der Subgruppe PD-L1-Expression TPS < 50 % 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 %.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed cell death 1- ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score;

Analysierte Subgruppen der Studie KEYNOTE 024

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten werden keine Subgruppenanalysen für die Studie KEYNOTE 024 durchgeführt.

KEYNOTE 042

Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik (Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod) und Unerwünschte Ereignisse werden entsprechend der Formatvorlage für die Studie KEYNOTE 042 Ergebnisse zu Subgruppen nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (Männlich vs. Weiblich), Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. ≥ 1) und Region (EU vs. Nicht-EU) berichtet.

Für die Studie KEYNOTE 042 werden zusätzlich zu den vorgenannten die folgenden für das Gesamtüberleben präspezifizierten Subgruppen dargestellt:

- 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 4-14 dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Studie KEYNOTE 042 sind in Modul 5 abgelegt (84).

Tabelle 4-14: Übersicht der Subgruppenanalysen pro Endpunkt für die Studie KEYNOTE 042

Subgruppenanalyse	Gesamtüberleben	Zeit bis zur ersten Folgetherapie	Unerwünschte Ereignisse
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	X	X	X
Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	X	X	X
Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. ≥ 1)	X	X	X
Region (EU vs. Ex-EU)	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 des Indirekter Vergleich TPC Survey Population PD-L1 TPS ≥ 50 % KEYNOTE 407 vs. 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 (Männlich vs. Weiblich), Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. ≥ 1) und Region (EU vs. Nicht-EU) berichtet.

Zusätzlich werden die beiden Subgruppen Raucherstatus (Nie vs. Ehemals/Aktiv) und Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein) dargestellt, da diese Merkmale einen potenziellen Effekt auf die Ergebnisse in der Indikation Lungenkrebs haben können.

Eine Übersicht über alle durchgeführten Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich im vorliegenden Dossier ist in Tabelle 4-15 dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen

mit positivem Interaktionstest für die Einzelstudien des indirekten Vergleichs sind dem Dossier angehängt (84).

Tabelle 4-15: Übersicht der Subgruppenanalysen pro Endpunkt für den indirekten Vergleich

Subgruppenanalyse	Gesamtüberleben	Zeit bis zur ersten Folgetherapie	Unerwünschte Ereignisse
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	X	X	X
Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	X	X	X
Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. ≥ 1)	X	X	X
Region (EU vs. Nicht-EU)	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.			

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[8]. 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“[9], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[10] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[11], 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[12].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des

[8] *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.*
[9] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[10] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[11] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[12] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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[13].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *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 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und der zVT Pembrolizumab-Monotherapie bei Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % identifiziert werden. Daher wird für diese Patientenpopulation in Abschnitt 4.3.2.1 ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher (7) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und Pembrolizumab-Monotherapie vorgelegt. Die platinbasierte Chemotherapie bestehend aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel wird dabei als Brückenkomparator genutzt (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3). Nab-Paclitaxel besteht aus Paclitaxel, das an Humanserumalbumin-Nanopartikel gebunden ist, sodass Paclitaxel in einem nicht-kristallinen, amorphen Zustand vorliegt (6). Auch wenn es pharmakologische Unterschiede

[13] *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.*

gibt, ist Paclitaxel in beiden Darreichungsformen der aktive Wirkstoff. Aus diesem Grund wird sowohl die Kombination aus Carboplatin mit Paclitaxel als auch die Kombination Carboplatin plus nab-Paclitaxel im Kontrollarm der Studie KN407 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Nur eine geringe Anzahl der Patienten aus der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 024 war für den indirekten Vergleich geeignet: zwei Patienten aus dem Pembrolizumab-Monotherapie-Arm und vier Patienten aus dem platinbasierten Chemotherapie-Arm die mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden. Das Einbeziehen dieser sechs Patienten in den indirekten Vergleich hätte lediglich zu einer geringen Zunahme der Stichprobengröße von 5 % auf zVT-Seite des indirekten Vergleichs geführt (120 Patienten für den indirekten Vergleich aus der Studie KEYNOTE 042 + sechs Patienten aus der Studie KEYNOTE 024). Generell ist daher davon auszugehen, dass aufgrund der geringen Patientenzahlen mit einer großen Unsicherheit und daraus resultierenden erhöhten Heterogenität bei Einschluss der Studie KEYNOTE 024 in den indirekten Vergleich zu rechnen gewesen wäre. Entsprechend wurde auf das Einbeziehen der sechs Patienten aus der Studie KEYNOTE 024 in den indirekten Vergleich verzichtet.

Auf dieser Basis ergibt sich für die Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 das in Abbildung 4-2 dargestellte Netzwerk.

Abbildung 4-2: Evidenznetzwerk für den indirekten Vergleich nach Bucher zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und Pembrolizumab-Monotherapie
Nab: Nanoparticle bound
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 (87).

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 %-KI 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, Tumorgröße bei Studienbeginn, Vorliegen von Hirnmetastasen bei Studienbeginn, Tumorhistologie, vorangegangene (neo)-adjuvante Therapie und Wahl der Taxan-Chemotherapie.

Für den indirekten Vergleich nach Bucher liegen für alle zwei inkludierten Studien patientenindividuelle Daten vor. Es werden jeweils die Daten des primären Datenschnitts verwendet: aus der Studie KEYNOTE 407 werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 03.04.2018 und aus der Studie KEYNOTE 042 die Ergebnisse des Datenschnitts vom 26.02.2018 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 liegen in beiden für den indirekten Vergleich maßgeblichen Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 Daten vor.

Die patientenrelevanten Endpunkte auf Basis patientenberichteter Fragebögen wurden in der Studie KEYNOTE 042 nicht untersucht.

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 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM

Studie	**Zulassungsstudie (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 3 Wochen Interventionsarm II: Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle 3 Wochen Interventionsarm III: Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle 2 Wochen
KEYNOTE 021 (NCT02039674)	ja	ja	laufend	Studiendauer: 92 Monate	*Kohorte A* Interventionsarm: Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg KG i. v. alle 3 Wochen UND Carboplatin AUC6 i. v. alle 3 Wochen in Kombination mit Paclitaxel 175 oder 200 mg/m² i. v. alle 3 Wochen *Kohorte B* Interventionsarm: Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg KG i. v. alle 3 Wochen UND Carboplatin AUC6 i. v. alle 3 Wochen in Kombination mit Paclitaxel 175 oder 200 mg/m² i. v. und Bevacizumab 15 mg/kg KG i. v. alle 3 Wochen *Kohorte C* Interventionsarm: Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg KG i. v. alle 3 Wochen UND Carboplatin AUC5 i. v. alle 3 Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle 3 Wochen für 4 Zyklen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Kohorte D: Interventionsarm: Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle 3 Wochen UND Ipilimumab (0,3; 1 oder 3mg/kg) i. v. alle 3 Wochen *Kohorte E:* Interventionsarm: Pembrolizumab 2 mg/kg i. v. alle 3 Wochen UND Erlotinib 150 mg p. o. täglich *Kohorte F:* Interventionsarm: Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg i. v. alle 3 Wochen UND Gefitinib 250 mg p. o. täglich *Kohorte G:* Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3i Wochen UND Carboplatin AUC5 i. v. alle 3 Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle 3 Wochen Kontrollarm: Carboplatin AUC5 i. v. alle 3 Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle 3 Wochen. Patienten aus dem Kontrollarm konnten nach Progress Pembrolizumab-Monotherapie erhalten (maximal 24 Monate). *Kohorte H:* Interventionsarm: Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg i. v. alle 3 Wochen

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
					UND Ipilimumab (0,3; 1 oder 3mg/kg) i. v. alle 3 Wochen für 4 Zyklen. Danach können die Patienten Pembrolizumab-Monotherapie erhalten.
KEYNOTE 024[b] (NCT02142738)	ja	ja	laufend	57 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen Kontrollarm: Platin-Chemotherapie: Carboplatin AUC5 oder AUC6 i. v. alle 3 Wochen ODER Cisplatin 75 mg/m² i. v. alle 3 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 3 Wochen ODER Paclitaxel 200 mg/m² i. v. alle 3 Wochen
KEYNOTE 042 (NCT02220894)	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 72 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen Kontrollarm: Carboplatin AUC5 oder AUC6 i. v. alle 3 Wochen in Kombination mit: Paclitaxel 200 mg/m² i. v. alle 3 Wochen ODER Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle 3 Wochen
KEYNOTE 407 (NCT02775435)	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 56 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen UND Carboplatin AUC6 i. v. alle 3 Wochen UND Paclitaxel 200 mg/m² i. v alle 3

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
					Wochen oder nab-Paclitaxel 100 mg/m² i. v. an Tag 1, 8 und 15 alle 3 Wochen <u>Kontrollarm:</u> Carboplatin AUC 6 i. v. alle 3 Wochen UND Paclitaxel 200 mg/m² i. v. alle drei Wochen oder nab-Paclitaxel 100 mg/m² i. v. an Tag 1, 8 und 15 alle 3 Wochen UND Placebo i. v. alle 3 Wochen
KEYNOTE 598 (NCT03302234)	nein	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 74 Monate	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen UND Ipilimumab 1 mg/kg i. v. alle 66 Wochen <u>Kontrollarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen UND Placebo i. v. alle 6 Wochen
KEYNOTE 654 (NCT03322540)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 46 Monate	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen UND Epacadostat 100 mg oral zweimal täglich <u>Kontrollarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 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 3 Wochen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					UND Platin-Chemotherapie i. v. alle 3 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 AUC5 Q3W für 4 Zyklen gefolgt von Pemetrexed 500 mg/m^2 Q3W (Nicht-Plattenepithel Histologie) oder 3) Paclitaxel 175-200 mg/m^2 + Carboplatin AUC5-6 Q3W für 4 Zyklen (Plattenepithel Histologie) <u>Kontrollarm:</u> Placebo oral UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen UND Platin-Chemotherapie i. v. alle 3 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: IO102 100 µg s. c. alle drei Wochen UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen Phase II: A1: IO102 100 µg s. c. alle 3 Wochen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen A2: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen <u>Kohorte B (PD-L1 TPS < 50 %):</u> Phase I: IO102 100µg s. c. alle 3 Wochen UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen UND Chemotherapie (Carboplatin AUC5 mg/mL und Pemetrexed 500 mg/m² i. v.) alle 3 Wochen für 4 Zyklen gefolgt von Pemetrexed Erhaltungstherapie nach Ermessen des Prüfarztes Phase II: B1: IO102 100 µg s. c. alle 3 Wochen UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen UND Chemotherapie (Carboplatin AUC5 mg/mL und Pemetrexed 500 mg/m² i. v.) alle 3 Wochen für 4 Zyklen gefolgt von Pemetrexed Erhaltungstherapie nach Ermessen des Prüfarztes B2: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen UND Chemotherapie (Carboplatin AUC5 mg/mL und Pemetrexed 500 mg/m² i. v.) alle 3 Wochen für 4 Zyklen gefolgt von Pemetrexed Erhaltungstherapie nach Ermessen des Prüfarztes

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
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 3 Wochen <u>Level 2:</u> 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 3 Wochen UND Vorinostat 200 mg oral täglich <u>Kontrollarm A:</u> Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen <u>Kontrollarm B:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen UND Vorinostat 200 mg oral täglich

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
3475-190 (NCT02591615)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 46 Monate	<u>Interventionsarm A (Therapien jeweils i. v. alle drei Wochen):</u> Plattenepithel-Histologie: Carboplatin AUC6 für 4 Zyklen UND Paclitaxel 200 mg/m² für 4 Zyklen Nicht-Plattenepithel-Histologie: Carboplatin AUC5 für 4 Zyklen UND Pemetrexed 500 mg/m² alle für 4 Zyklen *jeweils gefolgt von* *Pembrolizumab 200 mg* <u>Interventionsarm B (Therapien jeweils i. v. alle 3 Wochen):</u> *Pembrolizumab 200 mg für 4 Zyklen gefolgt von* Plattenepithel-Histologie: Carboplatin AUC6 für 4 Zyklen UND Paclitaxel 200 mg/m² für 4 Zyklen Nicht-Plattenepithel-Histologie: Carboplatin AUC5 für 4 Zyklen mg/ml/min UND Pemetrexed 500 mg/m² für 4 Zyklen *jeweils gefolgt von* *Pembrolizumab 200 mg*
3475-387 (NCT02581943)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 36 Monate	<u>Interventionsarm 1:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen <u>Interventionsarm 2:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Carboplatin AUC 1 mg/ml/min wöchentlich UND Paclitaxel 25 mg/m² wöchentlich

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
3475-132 (NCT 02444741)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 60 Monate	Phase I (nicht randomisiert): Gruppe 1: Pembrolizumab 100 mg i. v. alle 3 Wochen und SBRT 50 Gray in 4 Fraktionen Gruppe 2: Pembrolizumab 100 mg i. v. alle 3 Wochen und WFRT 45 Gray für in 15 Fraktionen Phase II (randomisiert): Interventionsarm I: Pembrolizumab maximal verträglichen Dosis der Phase I i. v. alle 3 Wochen und SBRT 50 Gray in 4 Fraktionen Interventionsarm II: Pembrolizumab maximal verträglichen Dosis der Phase I i. v. alle 3 Wochen Interventionsarm III: Pembrolizumab maximal verträgliche Dosis der Phase I i. v. alle 3 Wochen und WFRT 45 Gray in 15 Fraktionen Interventionsarm IV: Pembrolizumab + mögliche WFRT Pembrolizumab maximal verträgliche Dosis der Phase I i. v. alle 3 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 bei 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 (09.05.2016) beendet. Allen Patienten unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie im Standard of Care-Arm wurde angeboten, in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
c: Beteiligung im Rahmen einer Kollaboration AUC: Area Under the Curve; i. v.: Intravenös; KG: Körpergewicht; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; p. o.: Per os; SBRT: Stereotaktische Strahlentherapie; s. c.: Subkutan; TPS: Tumor Proportion Score; WFRT: Weitfeld-Strahlentherapie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 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 4-16 ist der 24.01.2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-16 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: 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	Vergleichstherapie nicht erfüllt, keine kontrollierte Studie (Nicht E3, Nicht E6)
KEYNOTE 021	
Kohorte A	Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt, keine kontrollierte Studie, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E3, Nicht E6, Nicht E7)
Kohorte B	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt, keine kontrollierte Studie, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E3, Nicht E6, Nicht E7)
Kohorte C	Andere Patientenpopulation/Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt, keine kontrollierte Studie (Nicht E1, Nicht E2, Nicht E3, Nicht E6)
Kohorte D	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt, keine kontrollierte Studie (Nicht E2, Nicht E3, Nicht E6)
Kohorte E	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt, keine kontrollierte Studie, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E3, Nicht E6, Nicht E7)
Kohorte F	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt, keine kontrollierte Studie , kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E3, Nicht E6, Nicht E7)

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie[a]**
Kohorte G	Andere Patientenpopulation, anderer Kombinationspartner, Vergleichstherapie nicht erfüllt (Nicht E1, Nicht E2, Nicht E3)
Kohorte H	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung, keine kontrollierte Studie, Vergleichstherapie nicht erfüllt (Nicht E2, Nicht E3, Nicht E6)
KEYNOTE 024	Prüfintervention Monotherapie (Nicht E2)
KEYNOTE 042	Prüfintervention Monotherapie (Nicht E2)
KEYNOTE 598	Andere Patientenpopulation, anderer Kombinationspartner, Vergleichstherapie nicht erfüllt, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E1, Nicht E2, Nicht E3, Nicht E7)
KEYNOTE 654	Andere Patientenpopulation, anderer Kombinationspartner, Vergleichstherapie nicht erfüllt, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E1, Nicht E2, Nicht E3, Nicht E7)
KEYNOTE 715	Vergleichstherapie nicht erfüllt (Nicht E3)
KEYNOTE 764	Anderer Kombinationspartner, Vergleichstherapie nicht erfüllt (Nicht E2, Nicht E3)
PN 386	Anderer Kombinationspartner, Vergleichstherapie nicht erfüllt, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E3, Nicht E7)
3475-190	Abweichende Prüfintervention, Vergleichstherapie nicht erfüllt, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E3, Nicht E7)
3475-387	Vergleichstherapie nicht erfüllt, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E3, Nicht E7)
3475-132	Anderer Kombinationspartner, Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E3, Nicht E7)
a: Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen sind in Tabelle 4-3 in Abschnitt 4.2.2 erläutert.	

Tabelle 4-18: 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*	Abweichende Prüfintervention, keine kontrollierte Studie (Nicht E2, Nicht E6)
KEYNOTE 021 *Kohorte A*	Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt, keine kontrollierte Studie, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E3, Nicht E6, Nicht E7)

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie[a]**
Kohorte B	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt, keine kontrollierte Studie, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E3, Nicht E6, Nicht E7)
Kohorte C	Andere Patientenpopulation/Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt, keine kontrollierte Studie (Nicht E1, Nicht E2, Nicht E3, Nicht E6)
Kohorte D	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt, keine kontrollierte Studie (Nicht E2, Nicht E3, Nicht E6)
Kohorte E	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt, keine kontrollierte Studie, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E3, Nicht E6, Nicht E7)
Kohorte F	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt, keine kontrollierte Studie, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E3, Nicht E6, Nicht E7)
Kohorte G	Andere Patientenpopulation, anderer Kombinationspartner, Vergleichstherapie nicht erfüllt, (Nicht E1, Nicht E2, Nicht E3)
Kohorte H	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt, keine kontrollierte Studie (Nicht E2, Nicht E3, Nicht E6)
KEYNOTE 024	Prüfintervention Monotherapie bzw. Vergleichstherapie nicht erfüllt (Nicht E2 bzw. E3)
KEYNOTE 042	Prüfintervention Monotherapie bzw. Vergleichstherapie nicht erfüllt (Nicht E2 bzw. E3)
KEYNOTE 407	Vergleichstherapie nicht erfüllt (Nicht E3)
KEYNOTE 598	Anderer Kombinationspartner, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E7)
KEYNOTE 654	Anderer Kombinationspartner, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E7)
KEYNOTE 715	Vergleichstherapie nicht erfüllt (Nicht E3)
KEYNOTE 764	Anderer Kombinationspartner, Vergleichstherapie nicht erfüllt (Nicht E2, Nicht E3)
PN 386	Anderer Kombinationspartner, Vergleichstherapie nicht erfüllt, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E3, Nicht E7)
3475-190	Abweichende Prüfintervention, Vergleichstherapie nicht erfüllt, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E3, Nicht E7)
3475-387	Kein Ergebnisbericht verfügbar (A7)
3475-132	Anderer Kombinationspartner, Abweichende Dosierung, Vergleichstherapie nicht erfüllt, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E3, Nicht E7)
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 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei Erwachsenen mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC in der Erstlinienbehandlung 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 924 Publikationen als nicht themenrelevant klassifiziert (Abbildung 4-3). Die Publikation von Paz-Ares et al. über die Daten der Studie KEYNOTE 407 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) (88, 89). Der Registereintrag wurde ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert (siehe Abschnitt 4.2.3.3).

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM, Patienten mit PD-L1 TPS von < 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 4-3). Ein Treffer wurde im Volltext gesichtet, jedoch handelte es sich hierbei um einen Studienregistereintrag zu einer Studie, zu der noch keine Ergebnisberichte vorliegen (siehe Anhang 4-C). Die Ergebnisse der Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ist dem Abschnitt 4.3.2.1.1.2 zu entnehmen.

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM, Patienten mit PD-L1 TPS von ≥ 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 4-16) 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 plattenepithelialen NSCLC ergab eine relevante Studie zu Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (Tabelle 4-19). Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-19: 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 407	ClinicalTrials.gov (89) EU Clinical Trials Register (90) ICTRP Search Portal (91, 92) PharmNet.Bund (93)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Für die Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % konnten in der Studienregistersuche keine relevanten Registereinträge identifiziert werden. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt. Die Ergebnisse der Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ist dem Abschnitt 4.3.2.1.1.3 zu entnehmen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 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 4-19 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 Zwischenzeilen-überschriften 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 4-20: 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])**
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. zVT platinbasierte Chemotherapie						
KEY-NOTE 407	ja	ja	nein	ja (84, 94, 95)	ja (89-93)	ja (88)
PD-L1 TPS ≥ 50 %, Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. zVT Pembrolizumab-Monotherapie						
Keine						

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.

Nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 4-21: 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 407	Phase-III Randomisiert Aktivkontrolliert Weltweit Multizentrisch Doppelblind Cross-Over[a]	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialem NSCLC ohne vorangegangene systemische Chemotherapie	**Studienpopulation**: **(PD-L1 TPS < 50 %)** Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel - N= 198 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel - N= 203) Davon relevante Teilpopulationen: **TPC Survey Population[b]** **(TPS < 50 %):** Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel - N= 157) Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel	Screening: bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bis zum: - Kompletten Ansprechen - 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	125 Zentren in 17 Ländern: Australien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Thailand, Türkei, Ungarn, Vereinigte Staaten 08/2016 – laufend: Studienbeginn: 19.08.2016 Datenschnitt: 03.04.2018	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
			- N= 153)	des Patienten - Noncompliance der Studienteilnehmer - 35 Therapiezyklen erreicht wurden - Administrative Gründe Patienten, für die ein Fortschreiten der Erkrankung dokumentiert wurde, werden entblindet und können mit Pembrolizumab-Monotherapie in einer Cross-Over 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		

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Ereignissen oder Ereignissen von besonderem klinischem Interesse.		

a: In der Studie KEYNOTE 407 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 für mindestens 7 Tage vor der ersten Dosis nach dem Wechsel auf Pembrolizumab-Monotherapie, ausreichende Organfunktion und Laborwerte.

b: Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 407 wurde lediglich die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für die hier dargestellten Ergebnisse betrachtet. Ferner wurden diese Teilpopulationen auf die jeweilige TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) eingeschränkt.

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; N: Gesamtzahl der Patienten; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician’s Choice; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM

Studie	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**	**Platinbasierte Chemotherapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
KEYNOTE 407	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel: - Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus - Carboplatin AUC6 (max. 900 mg) als 15- bis 60-minütige Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen - Paclitaxel 200 mg/m^2 als 3-stündige Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen oder nab-Paclitaxel 100 mg/m^2 als 30-minütige i. v. Infusion alle am ersten, achten und 15. Tag eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen. 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	Placebo in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel: - Placebo Lösung als 30-minütige intravenöse Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus - Carboplatin AUC6 (max. 900 mg) als 15- bis 60-minütige Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus - Paclitaxel 200 mg/m^2 als 3-stündige Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen oder nab-Paclitaxel 100 mg/m^2 als 30-minütige i. v. Infusion am ersten, achten und 15. Tag eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen. 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	<u>Begleitmedikationen</u>, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind <u>Nicht erlaubte Medikationen</u> während des Screenings, der Behandlungs-, Cross-Over- oder Second course-phase: - Andere systemische Chemotherapie oder systemische biologische Therapien - Andere Chemo- oder Immun-therapien - Andere Prüfsubstanzen als Pembrolizumab - Strahlentherapie - Lebendimpfstoffe - Kortikosteroide (> 7 Tage Behandlung) ausgenommen für die Behandlung von unerwünschten Ereignissen oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten Chemotherapien

	Entscheidung des Arztes oder des Patienten, aufgrund einer Schwangerschaft der Studienteilnehmerin, Noncompliance mit den Studiennotwendigkeiten oder aus administrativen Gründen.	Patienten, aufgrund einer Schwangerschaft der Studienteilnehmerin, Noncompliance mit den Studiennotwendigkeiten oder aus administrativen Gründen.
AUC: Area Under the Curve; i. v.: Intravenös; nab: Nanoparticle bound		

Die Wahl der Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne Treibermutationen oder unbekanntem Mutationsstatus im Stadium IV wird sowohl von der S3-Leitlinie als auch anderer nationaler und internationaler 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 plattenepithelialen metastasierenden NSCLC bereits von der Leitlinie der DGHO empfohlen. Die deutsche S3 Leitlinie empfiehlt weiterhin bei Patienten mit einem TPS < 50 % eine Chemotherapie aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabin oder eine andere platinbasierte Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab (11).

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für Patienten, deren Tumorzellen einen PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aufweisen, ist eine platinbasierte Chemotherapie die zVT (Angaben zur zVT finden sich in Abschnitt 4.2.1 oder auch in Abschnitt 3.1 in Modul 3C).

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 (1). Demnach ist Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten verordnungsfähig, 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 laut Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.

Die im Rahmen der nutzenbewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 407 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 3C).

Die Eignung eines Patienten für ein bestimmtes Regime einer platinbasierten Kombinationstherapie wurde für die Studie KEYNOTE 407 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) 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) (80, 81).

Im Rahmen der Studie KEYNOTE 407 wurde Carboplatin als Platin-Komponente der Chemotherapie vorgegeben. Dennoch wurde auch für diese Studie eine Prüfarztbefragung (TPC) zur Eignung für Cisplatin zu Studienbeginn durchgeführt.

Die Gründe für die individuelle Therapieentscheidung zugunsten von Carboplatin liegen für jeden Patienten aus der Studie KEYNOTE 407 vor (Tabelle 4-23). 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 Paclitaxel 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 4-23: Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 407 Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Studie: KN407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]** N (%)[c]	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N (%)[c]	**Gesamt** N (%)[c]
Patienten in Population	**198**	**203**	**401**
Patienten, die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden	**198 (100,0)**	**203 (100,0)**	**401 (100,0)**
Patienten, die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden mit ausgefülltem Fragebogen	**176 (88,9)**	**189 (93,1)**	**365 (91,0)**
Patienten, die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden und die für die TPC Survey Population geeignet waren[d]	**157 (79,3)**	**153 (75,4)**	**310 (77,3)**
Positives Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Carboplatin im Vergleich zu Cisplatin	58 (29,3)	54 (26,6)	112 (27,9)
Sicherheitsprofil zugunsten von Carboplatin	59 (29,8)	63 (31,0)	122 (30,4)
Prä-existierende Neuropathie	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)
Beeinträchtigung des Hörens	1 (0,5)	4 (2,0)	5 (1,2)
Vorbelastet durch Übelkeit und Erbrechen	1 (0,5)	2 (1,0)	3 (0,7)
Niereninsuffizienz	1 (0,5)	4 (2,0)	5 (1,2)
Herzversagen	3 (1,5)	4 (2,0)	7 (1,7)
Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Carboplatin	32 (16,2)	23 (11,3)	55 (13,7)
Sicherheitsbedenken von Cisplatin	21 (10,6)	21 (10,3)	42 (10,5)
Wirksamkeitsbedenken von Cisplatin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Behandlung in Deutschland zugelassen	73 (36,9)	81 (39,9)	154 (38,4)
Andere Gründe	2 (1,0)	6 (3,0)	8 (2,0)
In TPC Survey Population eingeschlossene Patienten	**157 (79,3)**	**153 (75,4)**	**310 (77,3)**

a: Datenschnitt: 03.04.2018

b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel

c: Anzahl Patienten: Intention to Treat, PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

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.

Nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Neben den Patienten, die vor Randomisierung einer Carboplatin und nab-Paclitaxel Therapie in der Studie KEYNOTE 407 zugeordnet wurden, werden für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel nur Patienten aus der Studie KEYNOTE 407 eingeschlossen, die entsprechend den Vorgaben der AM-RL begründet einer Carboplatin-basierten Chemotherapie zugeordnet wurden. Diese TPC Survey Population bildet die primäre Population 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 Population und nicht für die Gesamtpopulation der Studien.

Tabelle 4-24: Charakterisierung der ITT-Population für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 407 mit dem zbAM

Charakteristikum	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c]=157	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c]=153
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	65,5 (8,5)	65,1 (8,4)
Median [Min; Max]	66,0 [34,0; 87,0]	65,0 [40,0; 82,0]
Geschlecht, n (%)		
Männlich	125 (79,6)	127 (83,0)
Weiblich	32 (20,4)	26 (17,0)
Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten)		
Mittelwert (SD)	5,1 (19,9)	4,7 (9,1)
Median [Min; Max]	1,4 [0,0; 212,6]	1,4 [0,0; 48,8]
Region, n (%)		
EU	73 (46,5)	63 (41,2)
Nicht-EU	84 (53,5)	90 (58,8)
Region, n (%)		
Ostasien	38 (24,2)	33 (21,6)
Nicht-Ostasien	119 (75,8)	120 (78,4)
Hautfarbe, n (%)		
eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiaten	38 (24,2)	33 (21,6)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (1,3)	3 (2,0)
eingeborene Hawaiianer oder Ureinwohner der pazifischen Inseln	1 (0,6)	0 (0,0)
Weiß	114 (72,6)	110 (71,9)
Unbekannt	2 (1,3)	7 (4,6)
Raucherstatus, n (%)		
Nie-Raucher	11 (7,0)	10 (6,5)
Ehemalig	99 (63,1)	106 (69,3)
Aktiv	47 (29,9)	37 (24,2)
ECOG-Leistungsstatus, n(%)		
0	43 (27,4)	50 (32,7)
1	114 (72,6)	103 (67,3)
Krankheitsstadium, n(%)		
IV	157 (100,0)	153 (100,0)
Tumorgröße zu Studienbeginn		
Patienten mit Daten	154	152
Mittelwert (SD)	108,8 (67,0)	106,9 (67,3)
Median [Min; Max]	94,1 [15,2; 341,5]	95,9 [11,1; 376,5]

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c]=157	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c]=153
Hirnmetastasen bei Studienbeginn, n(%)		
Ja	8 (5,1)	12 (7,8)
Nein	149 (94,9)	141 (92,2)
Histologie, n(%)		
Plattenepithelial	155 (98,7)	147 (96,1)
Adenosquamös	2 (1,3)	6 (3,9)
Vorherige systemische adjuvante/neo-adjuvante Therapie		
Ja	3 (1,9)	6 (3,9)
Nein	154 (98,1)	147 (96,1)
PD-L1-Expression, n(%)		
TPS < 1 %	70 (44,6)	76 (49,7)
TPS ≥ 1 %	87 (55,4)	77 (50,3)
Taxan-Chemotherapie, n(%)		
Carboplatin-Paclitaxel	84 (53,5)	72 (47,1)
Carboplatin-nab-Paclitaxel	73 (46,5)	81 (52,9)

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: ITT, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention to Treat; nab: Nanoparticle bound; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

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

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde als direkt vergleichende Studie von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der zVT platinbasierte Chemotherapie die Studie KEYNOTE 407 identifiziert.

Studienziele

Primäre Ziele der Studie KEYNOTE 407 waren die Bewertungen des Gesamtüberlebens, sowie des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der platinbasierten Chemotherapie aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei nicht-vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit plattenepithelialen NSCLC.

Studiendesign und Interventionen

Bei der Studie KEYNOTE 407 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie der Phase-III, die die Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der platinbasierten Chemotherapie aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei nicht-vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit plattenepithelialen

NSCLC untersucht. Für die Studie liegen die Daten der zulassungsrelevanten TPC Survey Population vor.

In der Studie KEYNOTE 407 erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach der PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. TPS ≥ 1 %), der Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und der Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) im Verhältnis 1:1 in die zwei Studienarme: Pembrolizumab 200 mg als i. v. Infusion am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (N=157 in der Teilpopulation mit einem TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) oder Placebo als i. v. Infusion am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (N=153 in der Teilpopulation mit einem TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]). Die Chemotherapie in beiden Behandlungsarmen bestand aus folgenden Präparaten:

- Carboplatin AUC6 (max. 900 mg) als 15- bis 60-minütige Infusion am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus für 4 Zyklen

  UND ENTWEDER

- Paclitaxel 200 mg/m^2 als 3-stündige Infusion am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus für 4 Zyklen ODER

  ODER

- nab-Paclitaxel 100 mg/m^2 als 30-minütige i. v. Infusion am ersten, achten und 15. Tag eines dreiwöchigen Zyklus für 4 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 Carboplatin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel 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 für mindestens sieben Tage vor der ersten Dosis nach dem Wechsel auf Pembrolizumab-Monotherapie, ausreichende Organfunktion und Laborwerte) auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln.

Datenschnitte

Für die Studie KEYNOTE 407 liegen die vollständigen Ergebnisse aus dem präspezifizierten Datenschnitt 03.04.2018 (Interimanalyse 2) 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 (94). Somit kann in der vorliegenden Nutzenbewertung auf Basis dieses Datenschnitts eine robuste Aussage für den Endpunkt Gesamtüberleben getroffen werden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit in der Studie KEYNOTE 407 (Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes oder des Datenschnitts) der Patienten bei 8,6 Monaten (SD: 4,2 Monate; Median 8,3 Monate, 95 %-KI: [0,4; 18,9]) im Pembrolizumab-Arm und bei 7,8 Monaten (SD: 4,0 Monate; Median 7,3 Monate, 95 %-KI: [0,4; 18,9]) im Chemotherapie-Arm.

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie KEYNOTE 407 wurden folgende patientenrelevante Endpunkte untersucht:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
  - Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung
- Morbidität
  - Krankheitssymptomatik
    - Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
    - Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13
    - EQ-5D VAS
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität
    - Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Unerwünschte Ereignisse

Zusätzlich wurde für die Studie der patientenrelevante Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod untersucht.

Eine vollständige Auflistung aller in der Studie untersuchten Endpunkte findet sich in Anhang 4-E.

Patientenpopulation

Insgesamt wurden 310 Patienten in die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) eingeschlossen, die nach Befragung der Prüfärzte geeignet für den Einschluss in die TPC Survey Population der Studie KEYNOTE 407 waren, und im Verhältnis 1:1 randomisiert. Hiervon wurden 157 Patienten in den Arm, der eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel erhielt, und 153 Patienten in den platinbasierten Chemotherapie-Arm randomisiert. Von den 157 Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel erhielten alle Patienten die Studienmedikation und wurden daher in die ASaT-Population eingeschlossen. Unter platinbasierter Chemotherapie gingen 152 Patienten in der ASaT-Population mit ein.

Gemäß Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation/UICC-Kriterien (7. Auflage) befanden sich alle Patienten der TPC Survey Population mit einem TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer), die in die Studie eingeschlossen wurden, im Stadium IV.

Vor Randomisierung wurden 53,5 % der Patienten, die eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel erhielten, einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen und bei entsprechend 46,5 % der Patienten entschied sich der Prüfarzt vor Randomisierung für eine Therapie mit nab-Paclitaxel. In der Vergleichsgruppe, der platinbasierten Chemotherapie, wurde vor Randomisierung für 47,1 % der Patienten für eine Therapie mit Paclitaxel und für 52,9 % der Patienten für eine Therapie mit nab-Paclitaxel entschieden.

In der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel waren 20,4 % der Patienten weiblich, in der Gruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren es 17,0 %. Dagegen lag der Männeranteil bei 79,6 % bei den Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und bei 83,0 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm. Das mittlere Alter der Patienten betrug 65,5 Jahre in der Gruppe, die eine Pembrolizumab-Therapie in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel erhielten, und 65,1 Jahre im platinbasierten Chemotherapie-Arm.

Die teilnehmenden Patienten kamen fast zur Hälfte aus Europa (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel: 46,5 % Europa; platinbasierte Chemotherapie: 41,2 % Europa) und zu einem geringeren Teil aus Ostasien (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel: 24,2 % Ostasien; platinbasierte Chemotherapie: 21,6 % Ostasien).

Auch das Merkmal Ethnie war in beiden Studienarmen vergleichbar mit 72,6 % Patienten weißer Hautfarbe im Pembrolizumab-Arm und 71,9 % im Chemotherapie-Arm.

Die Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung bis zum Einschluss in die Studie war mit 5,1 Monaten im Pembrolizumab-Arm und 4,7 Monaten im Chemotherapie-Arm vergleichbar.

Der Raucherstatus war in den beiden Gruppen wie folgt verteilt: In der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel waren 7,0 % Nie-Raucher, 63,1 % ehemalige Raucher und 29,9 % aktive Raucher. In der Vergleichsgruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren 6,5 % Nie-Raucher, 69,3 % ehemalige Raucher und 24,2 % aktive Raucher.

Hinsichtlich des ECOG-Leistungsstatus unterscheiden sich die Gruppen mit 27,4 % und 32,7 % kaum (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierte Chemotherapie) im ECOG-Leistungsstatus 0 und 72,6 % bzw. 67,3 % der Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 1.

Der Großteil der Patienten wies ein Karzinom mit einer plattenepithelialen Histologie auf (98,7 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und 96,1 % unter platinbasierter Chemotherapie).

Eine vorhergehende adjuvante/neo-adjuvante Therapie hatten 1,9 % der Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und 3,9 % der Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm erhalten.

Bei Baseline betrug die durchschnittliche Tumorgröße 108,8 mm in der Gruppe Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und 106,9 mm in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe. Hirnmetastasen bei Studienbeginn ließen sich bei 5,1 % der Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel feststellen im Vergleich zu 7,8 % der Patienten unter platinbasierter Chemotherapie.

Gemäß Stratifizierung war der Anteil an Patienten mit einer positiven PD-L1-Expression in beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen. Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel wiesen zu 44,6 % keine oder eine negative PD-L1-Expression auf (PD-L1 TPS < 1 %) und 55,4 % der Patienten waren PD-L1 positiv (PD-L1 TPS ≥ 1 %). Im platinbasierten Chemotherapie-Arm lag der Anteil an Patienten mit PD-L1 TPS < 1 % bei 49,7 % und bei 50,3 % für PD-L1 TPS ≥ 1 %.

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine großen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-24). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Teilpopulationen aus der Studie KEYNOTE 407 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab 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 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %) – 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 407	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 407 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 interaktivem Voice Response System (IVRS) bzw. integriertem Web Response System (IWRS) erzielt, die zentral gesteuert wurde. Patienten wurden zufällig in einem Verhältnis 1:1 einem Behandlungsarm zugeordnet. Der Prüfarzt dokumentierte bereits vor Randomisierung die Wahl der Taxan-Option, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel. Die Rationale für die Behandlung mit einer Carboplatin-basierten Kombinationschemotherapie wurde im Rahmen einer Prüfarztbefragung (TPC) vor Randomisierung erhoben. 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 407 bei Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) im

Zeitverlauf der Studie. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (03.04.2018) haben in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer; TPC Survey Population) 35 Patienten (22,9 %) aus dem platinbasierten Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt. Entsprechend der angewendeten Analysemethodik auf Endpunktebene (ITT-Prinzip, Sensitivitätsanalysen) 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.

Abbildung 4-5: Zeit bis zum Therapiewechsel vom Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 407, TPC Survey Population PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 03.04.2018)

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 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
KEYNOTE 407	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 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 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 407	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum 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. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 03.04.2018 noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Patienten, die aus dem Kontrollarm (platinbasierte Chemotherapie) auf eine Pembrolizumab-Monotherapie wechselten, wurden zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle 3 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 zum Gesamtüberleben wird der Wirksamkeitsendpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung im Rahmen der Mortalität ergänzend dargestellt. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer 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 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 4-28: 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 407	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja[b]	niedrig

a: Das ITT-Prinzip wurde beibehalten. Die TPC Survey Population begründet sich auf der Therapieentscheidung vor Randomisierung.

b: Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 407 wurde lediglich die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für die hier dargestellten Ergebnisse betrachtet. Ferner wurden diese Teilpopulationen auf die TPC Survey Population eingeschränkt.

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.

Die Studie KEYNOTE 407 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet. Der co-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 407 wird die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % für die hier dargestellten Ergebnisse betrachtet auf Basis der TPC Survey Population. Die Entscheidung der Prüfärzte wurde vor Randomisierung abgefragt, sodass 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 als niedrig eingestuft.

In der Studie KEYNOTE 407 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 407 (03.04.2018) in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) vom platinbasierten Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechselten, lag bei 22,9 % (n = 35) und beeinflusst somit die Effektschätzer des Endpunkts Gesamtüberleben. Die Möglichkeit des Therapiewechsels führt zu einer Unterschätzung des Therapieeffekts von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel. Der Einfluss des Therapiewechsels wird durch

Sensitivitätsanalysen untersucht. Somit wird aufgrund der Verwendung geeigneter Methoden zur Adjustierung des Effektschätzers das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet und die Ergebnissicherheit bzgl. des Zusatznutzens unterliegt keiner Einschränkung.

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

Gesamtüberleben Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
	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]	157	47 (29,9)	14,4 [13,2; -]	153	68 (44,4)	11,1 [8,9; 13,8]	0,56 [0,38; 0,82]	0,003
Gesamtüberleben - Adjustierung für Therapiewechsel: 2-stufiges Verfahren[h]	157	47 (29,9)	14,4 [13,2; -]	153	68 (44,4)	9,6 [8,8; 13,8]	0,50 [0,31; 0,79]	0,003
Gesamtüberleben - RPSFT[i] Adjustierung nach Therapiewechsel[i]	157	47 (29,9)	14,4 [13,2; -]	153	68 (44,4)	10,3 [8,8; 13,8]	0,52 [0,34; 0,80]	0,003

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: 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-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1 %), Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)
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; nab: Nanoparticle bound; 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 407 zeigt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein HR von 0,56 zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie alleine (Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant bei $\alpha = 5\,\%$ (HR: 0,56; 95 %-KI [0,38; 0,82]; p = 0,003) (Tabelle 4-29 und Abbildung 4-6). Dies entspricht einer Verringerung des Risikos zu versterben für die Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und

entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel um 44 %. Die mediane Überlebenszeit liegt zum Zeitpunkt des Datenschnittes für Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei 14,4 Monaten und liegt im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 11,1 Monaten. Die Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens betrug durchschnittlich 8,5 Monate (SD: 4,2 Monate; Median: 8,2 Monate) unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und 7,8 Monate (SD: 4,0 Monate; Median: 7,2 Monate) unter platinbasierter Chemotherapie. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigen die Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Abbildung 4-6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 03.04.2018)

Weitere Wirksamkeitsendpunkte: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %)

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
Studie: KEYNOTE 407[a]	**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)	157	86 (54,8)	6,3 [6,2; 8,5]	153	100 (65,4)	5,6 [4,5; 6,2]	0,67 [0,50; 0,91]	0,009

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: 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-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1 %), Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

BICR: Blinded Independent Central Review; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; 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 407 zeigt für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit einem HR von 0,67 (95 %-KI: [0,50; 0,91]; p = 0,009) die statistisch signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie alleine. Das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu Versterben kann durch die Kombination aus Pembrolizumab und Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel um 33 % reduziert werden. Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 6,3 Monate unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber 5,6 Monate im Chemotherapie-Arm (Tabelle 4-30 und Abbildung 4-7).

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 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zugunsten einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Abbildung 4-7: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 03.04.2018)

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.

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 407	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 zu Baseline, Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18, 27, 36 und 45), sowie bei Studienabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten zu Beginn ihrer Studienvisite die Fragebögen in einer in ihre Landessprache übersetzten, validierten Version selbstständig aus. Somit wird eine eventuelle Beeinflussung des Patienten durch Untersuchungsergebnisse oder durch das Studienpersonal vermieden. 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 und finanzielle Schwierigkeiten 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 (96) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass 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 z. 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 (96) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass 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 (24).

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 (97).

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 (74).

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 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 03.04.2018 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 Erhebungszeitpunke hinweg. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median, Minimum und Maxium zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine longitudinale Darstellung der Mittelwerte (inkl. Standardfehler) über den Zeitverlauf.

Alle Auswertungen der patientenberichteten Endunkte erfolgen auf Grundlage der FAS Population.

Die **Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod** (Time to Subsequent Therapy, TTST) ist definiert als Zeitraum 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 pallitative 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 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.
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; 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; 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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in RCT mit dem zbAM

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
KEYNOTE 407						
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

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, sodass das ITT-Prinzip beibehalten wurde.

b: Aus der Studienpopulation der Studien KEYNOTE 407 wurde lediglich die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 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; 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; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; TPC: Treatment of Physician's Choice; VAS: Visuelle Analogskala

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie KEYNOTE 407 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

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

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik erfolgte durch den verblindeten Patienten. Die Rücklaufquoten (Compliance gemäß Protokoll)[14] der Fragebögen sind prinzipiell positiv zu bewerten und liegen beim EORTC QLQ-C30 von Baseline bis Woche 45 zwischen 95,5 % und 63,4 %, beim EORTC QLQ-LC13 zwischen 94,9 % und 63,4 % und beim EQ-5D VAS zwischen 96,2 % und 63,4 %. Eine detaillierte Übersicht über die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS sind dem Dossier als Quelle beigelegt (95).

Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (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 407 wird die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für die hier dargestellten Ergebnisse basierend auf der TPC Survey Population betrachtet. Die Entscheidung der Prüfärzte wurde vor Randomisierung abgefragt, sodass die Randomisierungssequenz für die Auswertungen erhalten bleibt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (TTST)

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. Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 407 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. 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 als niedrig eingestuft.

[14] Compliance ist definiert, als Verhältnis der Patienten, die den PRO Fragebogen vollständig beantwortet haben und denjenigen, von denen zu jedem Zeitpunkt eine vollständige Antwort erwartet werden konnte. Fehlende Werte aufgrund des Studiendesigns wurden nicht berücksichtigt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 407[a]	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie	
	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	156	100 (64,1)	1,9 [1,4; 2,4]	152	93 (61,2)	2,1 [1,5; 3,3]	1,02 [0,76; 1,36]	0,912
Übelkeit und Erbrechen	156	70 (44,9)	6,4 [3,4; -]	152	70 (46,1)	4,2 [3,0; -]	0,98 [0,69; 1,37]	0,891
Schmerzen	156	70 (44,9)	4,4 [3,5; -]	152	80 (52,6)	3,7 [2,6; 4,8]	0,72 [0,52; 1,0047]	0,053
Dyspnoe	156	61 (39,1)	8,5 [4,4; -]	152	66 (43,4)	5,6 [3,5; -]	0,79 [0,55; 1,13]	0,191
Schlaflosigkeit	156	64 (41,0)	10,4 [3,6; -]	152	69 (45,4)	4,2 [2,9; -]	0,83 [0,58; 1,17]	0,283
Appetitverlust	156	78 (50,0)	4,0 [3,0; 6,5]	152	69 (45,4)	6,2 [2,8; 6,9]	0,99 [0,71; 1,38]	0,943
Verstopfung	156	64 (41,0)	9,0 [3,7; -]	152	54 (35,5)	11,1 [4,2; 11,1]	1,01 [0,70; 1,47]	0,958
Diarrhö	156	54 (34,6)	Nicht erreicht [5,8; -]	152	49 (32,2)	11,3 [-; -]	1,07 [0,72; 1,59]	0,742
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen (10 Punkte)								
Dyspnoe	156	92 (59,0)	2,6 [2,0; 3,5]	152	88 (57,9)	2,6 [2,1; 3,7]	0,97 [0,72; 1,31]	0,836
Husten	156	52 (33,3)	Nicht erreicht [7,3; -]	152	47 (30,9)	Nicht erreicht [6,3; -]	0,95 [0,63; 1,41]	0,784
Hämoptoe	156	23 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	152	26 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,44; 1,39]	0,402
Mundschmerzen	156	42 (26,9)	Nicht erreicht [9,5; -]	152	43 (28,3)	Nicht erreicht [8,5; -]	0,83 [0,54; 1,29]	0,417
Dysphagie	156	25 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	42 (27,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,31; 0,86]	0,011
Periphere Neuropathie	156	89 (57,1)	2,4 [2,1; 3,5]	152	94 (61,8)	2,6 [2,1; 3,0]	0,78 [0,58; 1,05]	0,098
Alopezie	156	133 (85,3)	0,8 [0,7; 0,9]	152	125 (82,2)	0,8 [0,7; 0,9]	1,09 [0,85; 1,40]	0,500
Schmerzen (Brust)	156	42 (26,9)	Nicht erreicht [-; -]	152	55 (36,2)	7,0 [6,3; -]	0,69 [0,46; 1,04]	0,074
Schmerzen (Arm/Schulter)	156	55 (35,3)	10,4 [6,7; -]	152	53 (34,9)	11,1 [5,7; -]	0,85 [0,58; 1,26]	0,427
Schmerzen (andere)	156	77 (49,4)	3,6 [2,8; 6,7]	152	66 (43,4)	5,7 [3,7; 7,0]	1,10 [0,79; 1,54]	0,569

Studie: KEYNOTE 407[a]	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie	
	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]
EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (10 Punkte)	156	83 (53,2)	3,4 [2,3; 6,5]	152	84 (55,3)	3,7 [2,3; 4,2]	0,87 [0,64; 1,19]	0,386
EQ-5D VAS (7 Punkte)	156	87 (55,8)	3,0 [2,1; 4,2]	152	94 (61,8)	2,3 [1,9; 3,5]	0,81 [0,60; 1,09]	0,157

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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 Kovariate, stratifiziert nach PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1%), Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; 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; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich im krankheitsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-LC13 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in der Symptomskala Dysphagie ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,52; 95 %-KI: [0,31; 0,86]; p = 0,011) hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (Tabelle 4-33 und Abbildung 4-8).

Abbildung 4-8: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (Datenschnitt: 03.04.2018)

Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in keiner Skala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-33).

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der 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 4-33).

Deskriptive Übersicht der Krankheitssymptomatik im Zeitverlauf

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-34: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	149 30,7 (21,6) 33,3 0;100	144 33,6 (25) 33,3 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	134 31,2 (22,2) 33,3 0;100	132 33,1 (22,2) 33,3 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 31,5 (21,7) 33,3 0;88,9	109 33,2 (22,1) 33,3 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 33,7 (25,9) 33,3 0;100	115 35,1 (23,1) 33,3 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	114 33,5 (24,6) 33,3 0;100	100 34,3 (25,3) 33,3 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 31,5 (24,5) 33,3 0;100	96 31,4 (23,8) 33,3 0;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 28,9 (25,1) 22,2 0;100	99 27,4 (20,1) 33,3 0;88,9
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 26,6 (19,5) 22,2 0;100	58 34,1 (26,4) 33,3 0;100

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	24,1 (19,1)	36,8 (27)
Median	22,2	33,3
Min, Max	0;88,9	0;100
Woche 45		
N[d]	29	16
Mittelwert (SD)	25,3 (18)	24,3 (15,8)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;77,8	0;55,6

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-9: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-34 und Abbildung 4-9 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Erschöpfung zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben bis auf zwei Ausnahmen auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-35: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	149 3,4 (8,7) 0 0;50	144 4,2 (10,5) 0 0;66,7
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	134 7,1 (14,2) 0 0;66,7	132 6,3 (11,6) 0 0;50
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 5,7 (12) 0 0;83,3	109 6,3 (11,7) 0 0;50
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 8,8 (15,9) 0 0;83,3	115 5,8 (11,7) 0 0;66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	114 7,3 (15,8) 0 0;66,7	100 6,5 (14) 0 0;83,3
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 6,2 (13,1) 0 0;50	96 4,7 (12,3) 0 0;66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 3,1 (8,3) 0 0;33,3	99 2,2 (7) 0 0;33,3
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 2 (6,1) 0 0;33,3	58 4 (10) 0 0;33,3

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	3,5 (8,5)	3,2 (13,3)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 45		
N[d]	29	16
Mittelwert (SD)	2,9 (9)	0 (0)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;0

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-10: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-35 und Abbildung 4-10 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-36: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	149 24,3 (25,8) 16,7 0;100	144 25 (25,2) 16,7 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	134 20,1 (22,2) 16,7 0;100	132 23,6 (27,9) 16,7 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 18,3 (21,5) 16,7 0;100	109 22,6 (24,9) 16,7 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 21,8 (25,4) 16,7 0;100	115 22,5 (24,9) 16,7 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	114 19,2 (23,2) 16,7 0;100	100 20,7 (24,5) 16,7 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 19,1 (22,5) 16,7 0;83,3	96 19,6 (23,4) 16,7 0;83,3
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 21,2 (24,1) 16,7 0;100	99 19,9 (24,2) 16,7 0;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 15,4 (19) 0 0;66,7	58 24,4 (25,4) 16,7 0;100

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	16,3 (22,4)	23,1 (23,1)
Median	0	16,7
Min, Max	0;83,3	0;66,7
Woche 45		
N[d]	29	16
Mittelwert (SD)	17,8 (24,8)	15,6 (18,7)
Median	0	16,7
Min, Max	0;83,3	0;66,7

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-11: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-36 und Abbildung 4-11 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf zwei Ausnahmen nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-37: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	149 30,6 (28,1) 33,3 0;100	144 31 (27,8) 33,3 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	134 28,6 (23,5) 33,3 0;100	132 29,5 (29,6) 33,3 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 23,7 (23,5) 33,3 0;100	109 29,1 (26,5) 33,3 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 27,2 (27,4) 33,3 0;100	115 27,2 (27,8) 33,3 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	114 25,7 (25,1) 33,3 0;100	100 30,3 (28,9) 33,3 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 25,8 (25,4) 33,3 0;100	96 24,3 (24,9) 33,3 0;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 22,6 (22,8) 33,3 0;100	99 27,3 (26,2) 33,3 0;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 25 (22,5) 33,3 0;100	58 32,2 (27,2) 33,3 0;100

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	23,4 (20,8)	34,6 (27,5)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 45		
N[d]	29	16
Mittelwert (SD)	27,6 (20,1)	22,9 (23,5)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;66,7	0;66,7

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-12: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-37 und Abbildung 4-12 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dyspnoe zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf zwei Ausnahmen nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-38: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d]	149	144
Mittelwert (SD)	26,6 (29)	26,2 (30,1)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	134	132
Mittelwert (SD)	21,6 (27,5)	22,2 (26,6)
Median	0	16,7
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	132	109
Mittelwert (SD)	19,9 (25,7)	20,5 (24,8)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 9		
N[d]	108	115
Mittelwert (SD)	22,2 (27,3)	19,1 (25,4)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[d]	114	100
Mittelwert (SD)	21,6 (28)	16,7 (22)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 15		
N[d]	115	96
Mittelwert (SD)	21,7 (27,2)	18,7 (24,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 18		
N[d]	106	99
Mittelwert (SD)	21,4 (28,1)	19,5 (24,7)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 27		
N[d]	76	58
Mittelwert (SD)	15,4 (22,7)	20,7 (30,5)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	18,4 (24,9)	32,1 (34,6)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 45		
N[d]	29	16
Mittelwert (SD)	24,1 (28)	16,7 (27,2)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-13: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-38 und Abbildung 4-13 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schlaflosigkeit zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-39: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	149 20,6 (26,7) 0 0;100	144 24,8 (31,5) 0 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	134 18,9 (26) 0 0;100	132 19,9 (28,2) 0 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 16,7 (25,2) 0 0;100	109 21,1 (28,9) 0 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 19,4 (29,9) 0 0;100	115 17,7 (25,1) 0 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	114 18,1 (26,3) 0 0;100	100 19,3 (30) 0 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 17,4 (28,4) 0 0;100	96 16 (25,6) 0 0;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 17 (25,3) 0 0;100	99 10,8 (23,7) 0 0;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 9,2 (20,1) 0 0;100	58 20,7 (31,1) 0 0;100

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	12,1 (22,4)	15,4 (28,6)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 45		
N[d]	29	16
Mittelwert (SD)	10,3 (23,7)	2,1 (8,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;33,3

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-14: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-39 und Abbildung 4-14 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Appetitverlust zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und nehmen leicht ab. 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 4-40: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	149 15,9 (25,9) 0 0;100	144 17,4 (27,9) 0 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	134 14,2 (23,3) 0 0;100	132 12,4 (24,2) 0 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 14,1 (24,4) 0 0;100	109 15,3 (28,2) 0 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 15,1 (24,3) 0 0;100	115 15,1 (25,8) 0 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	114 12,3 (21,4) 0 0;100	100 10,3 (22,6) 0 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 10,4 (18,4) 0 0;66,7	96 9,7 (18) 0 0;66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 11,9 (20,7) 0 0;66,7	99 9,4 (17,8) 0 0;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 8,8 (16,7) 0 0;66,7	58 8,6 (20,3) 0 0;100

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	9,2 (16,6)	7,7 (23,7)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 45		
N[d]	29	16
Mittelwert (SD)	13,8 (22,7)	12,5 (26,9)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-15: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-40 und Abbildung 4-15 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Verstopfung zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-41: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	149 4,9 (14,7) 0 0;100	144 4,4 (12,6) 0 0;66,7
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	134 5,2 (13,5) 0 0;66,7	132 5,8 (16,2) 0 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 7,1 (16,5) 0 0;100	109 7 (19,8) 0 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 8,3 (19,9) 0 0;100	115 5,2 (13,7) 0 0;66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	114 5,8 (15,5) 0 0;100	100 6,7 (15) 0 0;66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 5,8 (14,8) 0 0;100	96 3,1 (10,9) 0 0;66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 7,2 (17,2) 0 0;100	99 3 (10,7) 0 0;66,7
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 6,6 (17,2) 0 0;100	58 4 (14,1) 0 0;66,7

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	5,7 (16)	7,7 (21,7)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 45		
N[d]	29	16
Mittelwert (SD)	2,3 (8,6)	4,2 (11,4)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-16: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-41 und Abbildung 4-16 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Diarrhö zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-42: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	148 25,9 (21,9) 22,2 0;100	143 26 (21,1) 22,2 0;88,9
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	133 24,2 (20,5) 22,2 0;100	132 25,2 (21,9) 22,2 0;88,9
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 22,2 (18,9) 22,2 0;100	109 25,5 (23,4) 22,2 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 25,1 (23,1) 22,2 0;100	114 26,9 (22,5) 22,2 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	113 22,5 (19,2) 22,2 0;77,8	98 24 (20,8) 22,2 0;88,9
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 25,8 (21,8) 22,2 0;88,9	95 24,2 (20,2) 22,2 0;88,9
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 22,9 (19,9) 22,2 0;100	99 21,9 (21,6) 22,2 0;88,9
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 21,9 (18,2) 22,2 0;100	57 27,9 (24,6) 22,2 0;100

EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	19,9 (12,2)	34,2 (23,5)
Median	22,2	33,3
Min, Max	0;66,7	0;88,9
Woche 45		
N[d]	29	15
Mittelwert (SD)	21,5 (17,6)	23,7 (17,8)
Median	22,2	22,2
Min, Max	0;77,8	0;55,6

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-17: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-42 und Abbildung 4-17 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dyspnoe zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf zwei Ausnahmen nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-43: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Husten	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	148 38,1 (27,8) 33,3 0;100	143 38,9 (26,8) 33,3 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	133 29,8 (24,4) 33,3 0;100	132 34,8 (24) 33,3 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 26,5 (23,2) 33,3 0;100	109 30,9 (21,6) 33,3 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 26,9 (22,1) 33,3 0;66,7	114 32,2 (21,2) 33,3 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	113 25,1 (23,8) 33,3 0;100	98 27,9 (21,8) 33,3 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 26,4 (25,6) 33,3 0;100	95 24,9 (22,8) 33,3 0;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 24,8 (24,4) 33,3 0;100	99 25,9 (25,4) 33,3 0;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 28,9 (20,6) 33,3 0;100	57 38 (22,2) 33,3 0;100

EORTC QLQ-LC13 Husten	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	30,5 (23,9)	33,3 (21,1)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 45		
N[d]	29	15
Mittelwert (SD)	35,6 (17,7)	28,9 (17,2)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;66,7	0;66,7

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-18: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-43 und Abbildung 4-18 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Husten zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-44: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Hämoptoe	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	148 7,2 (18) 0 0;100	143 5,8 (14,4) 0 0;66,7
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	133 6,8 (14,7) 0 0;66,7	132 5,8 (17,7) 0 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 2,3 (8,4) 0 0;33,3	109 3,4 (13,6) 0 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 2,2 (11,4) 0 0;100	114 3,8 (11,5) 0 0;66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	113 0,9 (5,4) 0 0;33,3	98 2 (8) 0 0;33,3
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 2,3 (11,4) 0 0;100	95 2,1 (11,7) 0 0;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 1,6 (10,7) 0 0;100	99 2 (9,3) 0 0;66,7
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 0,9 (5,4) 0 0;33,3	57 2,9 (11,4) 0 0;66,7

EORTC QLQ-LC13 Hämoptoe	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	0,7 (4,9)	1,3 (6,5)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3
Woche 45		
N[d]	29	15
Mittelwert (SD)	0 (0)	2,2 (8,6)
Median	0	0
Min, Max	0;0	0;33,3

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-19: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-44 und Abbildung 4-19 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Hämoptoe zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-45: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	148 3,2 (11,9) 0 0;100	143 2,8 (12,2) 0 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	133 5 (12) 0 0;33,3	132 5,8 (16,7) 0 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 4,5 (12,9) 0 0;66,7	109 8,6 (19,5) 0 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 5,2 (15,2) 0 0;100	114 7,9 (18,4) 0 0;66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	113 5,3 (13) 0 0;66,7	98 6,5 (18,3) 0 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 4,9 (14,8) 0 0;66,7	95 6,3 (17) 0 0;66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 2,8 (10,4) 0 0;66,7	99 0,7 (4,7) 0 0;33,3
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 2,6 (9) 0 0;33,3	57 3,5 (12,1) 0 0;66,7

EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	4,3 (13,2)	1,3 (6,5)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3
Woche 45		
N[d]	29	15
Mittelwert (SD)	2,3 (8,6)	4,4 (17,2)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-20: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-45 und Abbildung 4-20 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Mundschmerzen zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-46: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Dysphagie	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d]	148	143
Mittelwert (SD)	7,7 (17,9)	7 (17,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	133	132
Mittelwert (SD)	2,8 (9,2)	6,8 (16,9)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 6		
N[d]	132	109
Mittelwert (SD)	4,5 (12,2)	6,4 (15,4)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 9		
N[d]	108	114
Mittelwert (SD)	4,3 (11,2)	7,9 (17,3)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;100
Woche 12		
N[d]	113	98
Mittelwert (SD)	5 (13,5)	6,5 (17)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 15		
N[d]	115	95
Mittelwert (SD)	5,2 (16,9)	5,3 (14)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 18		
N[d]	106	99
Mittelwert (SD)	3,8 (13,3)	4,4 (12,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 27		
N[d]	76	57
Mittelwert (SD)	3,1 (13,5)	3,5 (15)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100

EORTC QLQ-LC13 Dysphagie	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	1,4 (6,8)	5,1 (15,5)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 45		
N[d]	29	15
Mittelwert (SD)	3,4 (10,3)	2,2 (8,6)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-21: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-46 und Abbildung 4-21 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dysphagie zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-47: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Periphere Neuropathie	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	148 6,1 (14) 0 0;66,7	143 7,2 (17,3) 0 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	133 14 (22,6) 0 0;100	132 15,9 (25,2) 0 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 21,2 (27,1) 0 0;100	109 23,9 (28,4) 0 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 28,7 (30,4) 33,3 0;100	114 27,2 (31,5) 33,3 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	113 27,1 (29,4) 33,3 0;100	98 33 (31,6) 33,3 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 28,7 (30,6) 33,3 0;100	95 33 (31,3) 33,3 0;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 32,1 (32,5) 33,3 0;100	99 33,7 (32,5) 33,3 0;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 27,2 (30,2) 33,3 0;100	57 25,1 (31) 33,3 0;100

EORTC QLQ-LC13 Periphere Neuropathie	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	19,9 (25,7)	26,9 (31,3)
Median	0	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 45		
N[d]	29	15
Mittelwert (SD)	18,4 (26,1)	26,7 (25,8)
Median	0	33,3
Min, Max	0;66,7	0;66,7

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-22: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-47 und Abbildung 4-22 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Periphere Neuropathie zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte steigen im Studienverlauf nahezu identisch an und bleiben dann auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-48: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Alopezie	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	148 2,3 (10) 0 0;66,7	143 2,8 (15,1) 0 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	133 47,6 (36,8) 66,7 0;100	132 51 (37,6) 66,7 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 55,3 (36,1) 66,7 0;100	109 54,1 (35,9) 66,7 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 54,3 (35,2) 66,7 0;100	114 51,8 (37,4) 66,7 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	113 51,9 (39,1) 33,3 0;100	98 49,7 (38,7) 66,7 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 42 (41,4) 33,3 0;100	95 39,6 (38,1) 33,3 0;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 32,4 (38,6) 0 0;100	99 29,6 (38,7) 0 0;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 6,6 (20,4) 0 0;100	57 12,9 (27,3) 0 0;100

EORTC QLQ-LC13 Alopezie	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	9,2 (26,7)	7,7 (27,2)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100
Woche 45		
N[d]	29	15
Mittelwert (SD)	11,5 (28,6)	2,2 (8,6)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;33,3

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-23: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-48 und Abbildung 4-23 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Alopezie zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte steigen im Studienverlauf nahezu identisch an und nehmen dann wieder ab bis auf den Ausgangswert. 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 4-49: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Brust)zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Brust)	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	148 20 (23,9) 0 0;100	143 15,9 (22,3) 0 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	133 12,8 (20) 0 0;66,7	132 13,4 (21,3) 0 0;66,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 13,9 (20,6) 0 0;100	109 13,8 (21,4) 0 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 12,3 (19,7) 0 0;66,7	114 15,5 (21,8) 0 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	113 10,6 (19) 0 0;66,7	98 12,6 (20,6) 0 0;66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 9,9 (18,2) 0 0;66,7	95 11,9 (22,8) 0 0;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 10,7 (20,9) 0 0;100	99 12,8 (21,1) 0 0;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 11 (17,5) 0 0;66,7	57 14 (21,8) 0 0;66,7

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Brust)	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	9,9 (18,3)	12,8 (19)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 45		
N[d]	29	15
Mittelwert (SD)	10,3 (20,1)	11,1 (16,3)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-24: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Brust) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-49 und Abbildung 4-24 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen (Brust) zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-50: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter)zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Arm/Schulter)	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	148 19,4 (26,7) 0 0;100	143 17 (24,7) 0 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	133 12,3 (21,9) 0 0;100	132 17,4 (26,2) 0 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 14,6 (23,8) 0 0;100	109 15,6 (26,3) 0 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 16 (27,1) 0 0;100	114 15,5 (22,7) 0 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	113 10,9 (21,1) 0 0;100	98 14,3 (23) 0 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 11,9 (21,7) 0 0;100	95 15,1 (21,6) 0 0;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 15,4 (24,4) 0 0;100	99 11,8 (22,5) 0 0;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 14,5 (23,9) 0 0;100	57 12,3 (21,5) 0 0;66,7

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Arm/Schulter)	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	14,9 (24,9)	9 (17,8)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7
Woche 45		
N[d]	29	15
Mittelwert (SD)	19,5 (30,2)	15,6 (27,8)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;100

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-25: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-50 und Abbildung 4-25 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-51: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (andere)	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	148 15,5 (24,1) 0 0;100	143 18,2 (23,3) 0 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	133 12,8 (22,4) 0 0;100	132 17,2 (28,1) 0 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 15,2 (23,4) 0 0;100	109 19 (22,8) 0 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 17,3 (26) 0 0;100	114 16,1 (24,4) 0 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	113 15,9 (22,8) 0 0;100	98 19 (25,8) 0 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 13,6 (22,9) 0 0;100	95 15,4 (19,9) 0 0;66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 19,5 (25,1) 0 0;100	99 18,9 (25,3) 0 0;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 15,4 (24) 0 0;100	57 21,6 (26,3) 0 0;100

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (andere)	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	8,5 (16,3)	21,8 (28,2)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 45		
N[d]	29	15
Mittelwert (SD)	20,7 (27,3)	15,6 (21,3)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;66,7

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-26: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-51 und Abbildung 4-26 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen (andere) zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-52: Deskriptive Übersicht der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d]	150	145
Mittelwert (SD)	72,6 (18,1)	71,8 (16,9)
Median	75	73
Min, Max	0;100	20;100
Woche 3		
N[d]	134	133
Mittelwert (SD)	72,8 (16,4)	71,2 (17)
Median	72,5	72
Min, Max	24;100	0;100
Woche 6		
N[d]	132	110
Mittelwert (SD)	73,7 (16,1)	71,6 (15,8)
Median	76,5	73
Min, Max	29;100	10;100
Woche 9		
N[d]	109	116
Mittelwert (SD)	71 (17,1)	70,9 (16,7)
Median	72	71
Min, Max	28;100	20;100
Woche 12		
N[d]	115	100
Mittelwert (SD)	72,9 (17,5)	70,9 (17,4)
Median	76	72
Min, Max	25;100	15;100
Woche 15		
N[d]	115	97
Mittelwert (SD)	71,8 (19,2)	74 (14,4)
Median	77	77
Min, Max	10;100	30;100
Woche 18		
N[d]	106	99
Mittelwert (SD)	73,2 (17,6)	72,1 (17,1)
Median	75,5	74
Min, Max	15;100	2;100
Woche 27		
N[d]	76	58
Mittelwert (SD)	74,5 (17,9)	67,8 (19,6)
Median	80	70,5
Min, Max	3;100	0;100

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	78,6 (13,3)	68,7 (20,6)
Median	80	71,5
Min, Max	45;100	30;100
Woche 45		
N[d]	29	16
Mittelwert (SD)	75,7 (12,5)	77 (18,5)
Median	78	80
Min, Max	41;95	47;100

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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

EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; nab: Nanoparticle bound; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visual Analog Scale

Abbildung 4-27: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM
EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala

Aus Tabelle 4-52 und Abbildung 4-27 ist ersichtlich, dass sich die Werte der EQ-5D VAS zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und

entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 oder Tod aus der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population für TPS < 50 %)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM (Datenschnitt 03.04.2018)

Studie: KEYNOTE 407[a]	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie	
	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	157	63 (40,1)	11,7 [8,5; -]	153	97 (63,4)	7,3 [6,1; 8,6]	0,49 [0,35; 0,68]	< 0,001
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	157	30 (19,1)	Nicht erreicht [14,3; -]	153	57 (37,3)	9,2 [8,2; 14,6]	0,39 [0,24; 0,61]	< 0,001

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: 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-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1 %), Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; 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 407 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,49; 95 %-KI: [0,35; 0,68]; p<0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel behandelt wurden bei 11,7 Monaten und bei Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 7,3 Monaten (Tabelle 4-53 und Abbildung 4-28).

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt dieses Ergebnis (HR: 0,39; 95 %-KI: [0,24; 0,61]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel behandelt wurden nicht erreicht und lag für Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 9,2 Monaten (Tabelle 4-53 und Abbildung 4-29).

Database Cutoff Date: 03APR2018

Abbildung 4-28: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM (Datenschnitt: 03.04.2018)

Database Cutoff Date: 03APR2018

Abbildung 4-29: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM (Datenschnitt: 03.04.2018)

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 407	Der Endpunkt 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 EORTC QLQ-C30 Fragebogens 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 zu Baseline, Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18, 27, 36 und 45), sowie bei Studienabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten zu Beginn ihrer Studienvisite die Fragebögen in einer in ihre Landessprache übersetzten, validierten Version selbstständig aus. Somit wird eine eventuelle Beeinflussung des Patienten durch Untersuchungsergebnisse oder durch das Studienpersonal vermieden. Der **EORTC QLQ-C30** umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktionsskalen 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 Funktionskalen 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 (96) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass 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 (24). **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 03.04.2018 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 Erhebungszeitpunke 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.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; FAS: Full Analysis Set; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; 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

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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zbAM

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
KEYNOTE 407						
EORTC QLQ-C30	niedrig	ja	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, sodass das ITT-Prinzip beibehalten wurde.

b: Aus der Studienpopulation der Studien KEYNOTE 407 wurde lediglich die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 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; 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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

KEYNOTE 407

Die Studie KEYNOTE 407 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

Die Einschätzung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den verblindeten Patienten. Die Rücklaufquoten (Compliance gemäß Protokoll)[14] des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sind prinzipiell positiv zu bewerten und liegen von Baseline bis Woche 45 zwischen 95,5 % und 63,4 %. Eine detaillierte Übersicht über die Rücklaufquoten der

patientenberichteten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS sind dem Dossier als Quelle beigelegt (95).

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 407 wird die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für die hier dargestellten Ergebnisse basierend auf der TPC Survey Population betrachtet. Die Entscheidung der Prüfärzte wurde vor Randomisierung abgefragt, sodass die Randomisierungssequenz für die Auswertungen erhalten bleibt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft.

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

Ergebnisse für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 %)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Gesundheitsbezogene Lebensqualität) aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 407[a]	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie	
	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	156	80 (51,3)	3,6 [2,2; 6,4]	152	79 (52,0)	3,5 [2,1; 5,1]	0,89 [0,65; 1,23]	0,488
Körperliche Funktion	156	77 (49,4)	3,5 [2,4; 9,5]	152	91 (59,9)	2,8 [2,1; 4,0]	0,71 [0,52; 0,96]	0,028
Rollenfunktion	156	91 (58,3)	3,1 [2,3; 3,7]	152	85 (55,9)	2,8 [1,8; 4,2]	0,98 [0,73; 1,32]	0,896
Emotionale Funktion	156	49 (31,4)	Nicht erreicht [-; -]	152	53 (34,9)	Nicht erreicht [6,1; -]	0,77 [0,52; 1,15]	0,205
Kognitive Funktion	156	71 (45,5)	4,1 [3,2; -]	152	77 (50,7)	3,5 [2,3; 6,2]	0,83 [0,60; 1,16]	0,277
Soziale Funktion	156	76 (48,7)	4,0 [2,8; 7,8]	152	81 (53,3)	2,8 [2,1; 4,2]	0,87 [0,63; 1,20]	0,388

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1%), Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; PD-L1:

Studie: KEYNOTE 407[a]	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie	
	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]
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 TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,71; 95 %-KI: [0,52; 0,96]; p = 0,028) hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (Tabelle 4-56 und Abbildung 4-30). Darüber hinaus wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 festgestellt.

Abbildung 4-30: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der

Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM (Datenschnitt: 03.04.2018)

Deskriptive Übersicht der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4-57: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	149 64,5 (19) 66,7 8,3;100	144 62,8 (21,3) 66,7 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	134 66,5 (18,9) 66,7 8,3;100	132 63,1 (19,5) 66,7 16,7;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 66,2 (17,9) 66,7 16,7;100	109 63,5 (17,9) 66,7 16,7;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 64,8 (19,6) 66,7 8,3;100	115 62,5 (20,3) 66,7 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	114 66,2 (18) 66,7 16,7;100	100 63,3 (19,8) 66,7 16,7;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 65,5 (20,4) 66,7 0;100	96 65,4 (19) 66,7 8,3;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 66,7 (18,4) 66,7 16,7;100	99 66,7 (17) 66,7 8,3;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 67,4 (19,5) 66,7 0;100	58 62,1 (21,5) 66,7 0;100

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	67,7 (17,7)	66,3 (22)
Median	66,7	66,7
Min, Max	16,7;100	16,7;100
Woche 45		
N[d]	29	16
Mittelwert (SD)	68,4 (15)	71,9 (16,1)
Median	66,7	70,8
Min, Max	33,3;83,3	50;100

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-31: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-57 und Abbildung 4-31 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4-58: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d]	149	144
Mittelwert (SD)	78,4 (18,2)	76,9 (20)
Median	80	80
Min, Max	13,3;100	6,7;100
Woche 3		
N[d]	134	132
Mittelwert (SD)	79,3 (18,3)	74,6 (21,5)
Median	80	80
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	132	109
Mittelwert (SD)	78,7 (18,1)	74,7 (22,4)
Median	86,7	80
Min, Max	26,7;100	0;100
Woche 9		
N[d]	108	115
Mittelwert (SD)	75,1 (22,3)	71,9 (22,1)
Median	80	80
Min, Max	0;100	0;100
Woche 12		
N[d]	114	100
Mittelwert (SD)	77,3 (19,7)	74,3 (22,9)
Median	80	80
Min, Max	13,3;100	0;100
Woche 15		
N[d]	115	96
Mittelwert (SD)	76,3 (21,7)	76,2 (21,4)
Median	80	80
Min, Max	0;100	0;100

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Woche 18		
N[d]	106	99
Mittelwert (SD)	76,9 (22,1)	76,6 (19,3)
Median	86,7	80
Min, Max	0;100	0;100
Woche 27		
N[d]	76	58
Mittelwert (SD)	79,4 (20,7)	74,4 (23,6)
Median	86,7	80
Min, Max	0;100	0;100
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	83,1 (18)	71 (23,6)
Median	86,7	73,3
Min, Max	6,7;100	0;100
Woche 45		
N[d]	29	16
Mittelwert (SD)	80,9 (18,5)	81,3 (13,2)
Median	86,7	86,7
Min, Max	26,7;100	60;100

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-32: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-58 und Abbildung 4-32 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Körperliche Funktion zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-59: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d]	149	144
Mittelwert (SD)	78,5 (26,7)	73,8 (28,2)
Median	83,3	75
Min, Max	0;100	0;100

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	134 79,6 (24,5) 83,3 0;100	132 76 (26,1) 83,3 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 79,7 (24,2) 83,3 0;100	109 72,6 (29,4) 66,7 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 75,3 (27,3) 83,3 0;100	115 72,5 (26,8) 66,7 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	114 75,1 (24,9) 83,3 33,3;100	100 74,5 (28,8) 83,3 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 75,4 (26,9) 83,3 0;100	96 75,5 (28,1) 83,3 0;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 78,3 (24,4) 83,3 0;100	99 74,1 (26) 66,7 0;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 81,4 (23,6) 83,3 0;100	58 73,9 (31,2) 83,3 0;100
Woche 36		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	47 84,4 (20,4) 83,3 0;100	26 71,2 (27,3) 66,7 0;100
Woche 45		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	29 85,1 (24,9) 100 0;100	16 82,3 (21,5) 91,7 33,3;100

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 152

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-33: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

Aus Tabelle 4-59 und Abbildung 4-33 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Rollenfunktion zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf zwei Ausnahmen auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-60: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407

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

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	149 77,7 (23) 83,3 0;100	144 77,8 (21,4) 83,3 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	134 83 (19,5) 91,7 25;100	132 82,8 (19,5) 91,7 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 83,1 (19,6) 91,7 33,3;100	109 83 (19,6) 91,7 25;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 82,9 (20,3) 91,7 25;100	115 82,5 (17,6) 83,3 25;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	114 82,4 (20,7) 91,7 16,7;100	100 82,8 (19,9) 87,5 8,3;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 81,8 (22,5) 91,7 0;100	96 83,9 (16,7) 91,7 33,3;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 83,6 (21,4) 91,7 0;100	99 84,8 (18,6) 91,7 8,3;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 88,9 (16,4) 100 33,3;100	58 78,7 (25,9) 87,5 0;100
Woche 36		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	47 86,7 (16,1) 91,7 33,3;100	26 80,1 (22,4) 87,5 25;100

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 152
Woche 45		
N[d]	29	16
Mittelwert (SD)	84,2 (22,8)	89,1 (11,3)
Median	100	91,7
Min, Max	25;100	66,7;100

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-34: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-60 und Abbildung 4-34 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Emotionale Funktion zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf zwei Ausnahmen nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende

Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4-61: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d]	149	144
Mittelwert (SD)	88,7 (16,8)	86,2 (18,7)
Median	100	100
Min, Max	16,7;100	0;100
Woche 3		
N[d]	134	132
Mittelwert (SD)	89,6 (15,2)	87,8 (17,5)
Median	100	100
Min, Max	33,3;100	16,7;100
Woche 6		
N[d]	132	109
Mittelwert (SD)	88,6 (17,8)	85,5 (18,6)
Median	100	100
Min, Max	16,7;100	16,7;100
Woche 9		
N[d]	108	115
Mittelwert (SD)	86,3 (20,2)	85,2 (19)
Median	100	100
Min, Max	0;100	16,7;100
Woche 12		
N[d]	114	100
Mittelwert (SD)	86,4 (19,5)	85 (21,6)
Median	100	100
Min, Max	16,7;100	0;100
Woche 15		
N[d]	115	96
Mittelwert (SD)	87 (19,1)	85,1 (18,5)
Median	100	100
Min, Max	16,7;100	16,7;100
Woche 18		
N[d]	106	99
Mittelwert (SD)	88,4 (18,1)	88,4 (17,7)
Median	100	100
Min, Max	0;100	16,7;100
Woche 27		
N[d]	76	58
Mittelwert (SD)	91,4 (12,9)	81,9 (23,8)
Median	100	100
Min, Max	50;100	0;100

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	87,6 (16,8)	86,5 (18,3)
Median	100	100
Min, Max	33,3;100	50;100
Woche 45		
N[d]	29	16
Mittelwert (SD)	86,8 (19,1)	90,6 (14,9)
Median	100	100
Min, Max	33,3;100	50;100

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-35: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-61 und Abbildung 4-35 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Kognitive Funktion zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4-62: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	149 82,6 (21,7) 83,3 16,7;100	144 81 (22,6) 83,3 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	134 85,2 (21,5) 100 0;100	132 81,9 (24,4) 100 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	132 84 (20,4) 100 16,7;100	109 77,2 (25,2) 83,3 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	108 80,2 (25,3) 91,7 0;100	115 78,7 (22,9) 83,3 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	114 83,3 (24) 100 0;100	100 76,8 (25,9) 83,3 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	115 81,4 (24,2) 100 0;100	96 81,3 (24,5) 100 0;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	106 81,3 (23,4) 100 0;100	99 79,5 (21,7) 83,3 33,3;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	76 87,3 (20) 100 0;100	58 77,9 (26,4) 83,3 0;100

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 156	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 152
Woche 36		
N[d]	47	26
Mittelwert (SD)	86,2 (20,7)	73,7 (29,5)
Median	100	75
Min, Max	33,3;100	0;100
Woche 45		
N[d]	29	16
Mittelwert (SD)	81,6 (24,1)	85,4 (19,1)
Median	100	100
Min, Max	16,7;100	50;100

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-36: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit dem zbAM
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-62 und Abbildung 4-36 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Soziale Funktion zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf zwei Ausnahmen auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 407	Die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Studienmedikation bis zum ersten Auftreten des 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 Schwerwiegende unerwünschte 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 wurde zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt Ein Unerwünschtes Ereignis gesamt 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: ○ zum Tod führte oder ○ lebensbedrohlich war (der Studienteilnehmer war aus Sicht des Prüfarztes unmittelbar vom Tode bedroht, zu dem Zeitpunkt als es eintrat) oder ○ zu einer andauernden oder signifikanten Behinderung/Invalidität führte (substantielle Unterbrechung von der Fähigkeit, sein normales Leben weiter zu führen) oder ○ zu einer Hospitalisierung oder der Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes führte (Hospitalisierung wurde definiert als jegliche Krankenhausbehandlung, unabhängig von der Länge des Krankenhausaufenthaltes) oder ○ eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war oder ○ eine neue Krebserkrankung (nicht die in der Studie untersuchte Tumorerkrankung) war oder ○ mit einer Überdosis assoziiert war (eine Überdosis war definiert als die Einnahme der 5-fachen Dosis von Pembrolizumab oder mehr als 20 % der Chemotherapiegabe) oder ○ 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 **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 waren in der Studie KEYNOTE 407 (wie in allen KEYNOTE-Studien) 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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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 407	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja[b]	niedrig

a: ASaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zusätzlich begründet sich die TPC Survey Population auf der Therapieentscheidung vor Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip beibehalten wurde.

b: Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 407 wurde lediglich die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 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.

AEOSI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASaT: All Subjects as Treated, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to Treat; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie KEYNOTE 407 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

Für die Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse wurden alle Ereignisse einschließlich einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 30 Tagen bei Unerwünschten Ereignissen und von bis zu 90 Tagen bei Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, berücksichtigt. Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 407 wird die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für die hier dargestellten Ergebnisse basierend auf 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 4-65: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %)

Studie: KEYNOTE 407[a]	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]	Platinbasierte Chemotherapie[b]	Total
Behandlungsdauer (in Monaten)[c]			
N[g]	157	152	309
Median [Min; Max]	5,5 [0,0; 17,9]	4,4 [0,0; 16,6]	4,9 [0,0; 17,9]
Mittelwert (SD)	6,4 (4,3)	5,2 (3,5)	5,8 (4,0)
Beobachtungsdauer			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[d]			
N[g]	157	152	309
Median [Min; Max]	8,3 [0,4; 20,9]	6,8 [0,3; 19,5]	7,4 [0,3; 20,9]
Mittelwert (SD)	9,1 (4,6)	7,3 (3,9)	8,2 (4,3)
Gesamtüberleben[e]			
N[h]	157	153	310
Median [Min; Max]	8,2 [0,4; 18,2]	7,2 [0,4; 18,5]	7,4 [0,4; 18,5]
Mittelwert (SD)	8,5 (4,2)	7,8 (4,0)	8,1 (4,1)
Nachbeobachtungszeit[f]			
N[h]	157	153	310
Median [Min; Max]	8,3 [0,4; 18,9]	7,3 [0,4; 18,9]	7,5 [0,4; 18,9]
Mittelwert (SD)	8,6 (4,2)	7,8 (4,0)	8,2 (4,1)

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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: ASaT, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)
h: Anzahl Patienten: ITT, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

ASaT: All Subjects as Treated; ITT: Intention to Treat; nab: Nanoparticle bound; 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 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel mit 9,1 Monaten (SD: 4,6) länger im Vergleich zum platinbasierten Chemotherapie-Arm (7,3 Monate; SD: 3,9). Auch die mediane Beobachtungsdauer war unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel mit 8,3 Monaten länger als im platinbasierten Chemotherapie-Arm 6,8 Monate (Tabelle 4-65). Aus diesem Grund wird zur Analyse der Unerwünschten Ereignisse jeweils die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses herangezogen (TTE).

Die Einteilung in Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) wurde nach klar definierten Richtlinien vorgenommen, womit eine objektive Auswertung gewährleistet wird.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für alle in 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 den Endpunkt 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 der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %) für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus RCT mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 407[a]	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie	
	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	157	153 (97,5)	0,6 [0,4; 0,9]	152	151 (99,3)	0,6 [0,4; 0,7]	0,89 [0,71; 1,12]	0,333
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	157	63 (40,1)	71,0 [38,1; -]	152	69 (45,4)	Nicht erreicht [14,7; -]	0,80 [0,57; 1,13]	0,209
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	157	107 (68,2)	8,4 [6,9; 11,7]	152	118 (77,6)	5,1 [3,1; 6,7]	0,69 [0,53; 0,90]	0,006
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	157	31 (19,7)	Nicht erreicht [62,4; -]	152	19 (12,5)	Nicht erreicht [56,3; -]	1,38 [0,78; 2,44]	0,274

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: 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; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %)

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 407 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC ein HR von 0,89 (95 %-KI: [0,71; 1,12]; p = 0,333) (Tabelle 4-66 und Abbildung 4-37). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit

Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Fast jeder Patient erfuhr im Laufe der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis (97,5 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. 99,3 % unter platinbasierter Chemotherapie).

Database Cutoff Date: 03APR2018

Abbildung 4-37: 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 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %)

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 407 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC ein HR von 0,80 (95 %-KI: [0,57; 1,13]; p = 0,209) (Tabelle 4-66 und Abbildung 4-38). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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 407 unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel seltener auf (40,1 %) im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (45,4 %).

Database Cutoff Date: 03APR2018

Abbildung 4-38: 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 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %)

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 407 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC ein HR von 0,69 (95 %-KI: [0,53; 0,90]; p = 0,006) (Tabelle 4-66 und Abbildung 4-39). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist statistisch signifikant. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 407 unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel seltener auf (68,2 %) im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (77,6 %).

Abbildung 4-39: 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 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %)

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 407 für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignisse bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC ein HR von 1,38 (95 %-KI: [0,78; 2,44]; p = 0,274) (Tabelle 4-66 und Abbildung 4-40). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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 407 unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel häufiger auf (19,7 %) im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (12,5 %).

Abbildung 4-40: 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 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 407 für die Endpunktkategorie Spezifische unerwünschte Ereignisse

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 SOC dargestellt. Die Systematik zur Darstellung richtet sich hierbei nach dem in Tabelle 4-67 beschriebenen Vorgehen.

Tabelle 4-67: 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 Ereignisse	Inzidenz ≥ 0%	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT ≥ 1 % in einem der Behandlungsarme
PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse			

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 407 für die Endpunktkategorie Spezifische unerwünschte Ereignisse (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %)

Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 407

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
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	157	119 (75,8)	5,6 [4,9; 6,6]	152	113 (74,3)	6,0 [4,1; 7,0]	1,05 [0,81; 1,36]	0,706
Herzerkrankungen	157	13 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	152	13 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,43; 2,02]	0,866
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	4 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	157	24 (15,3)	Nicht erreicht [-; -]	152	4 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	5,56 [1,93; 16,03]	0,001
Augenerkrankungen	157	5 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	152	6 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,22; 2,41]	0,607
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	157	103 (65,6)	5,0 [2,1; 7,6]	152	98 (64,5)	4,1 [3,1; 8,3]	1,06 [0,80; 1,39]	0,698
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	157	89 (56,7)	11,9 [6,3; 26,3]	152	100 (65,8)	5,4 [3,6; 8,4]	0,78 [0,58; 1,03]	0,081
Leber- und Gallenerkrankungen	157	7 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	152	3 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,32 [0,60; 8,98]	0,222
Erkrankungen des Immunsystems	157	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,92 [0,17; 21,21]	0,593
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	157	66 (42,0)	45,6 [29,6; -]	152	63 (41,4)	Nicht erreicht [15,7; -]	0,90 [0,64; 1,27]	0,549
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	157	6 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	152	8 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,20; 1,74]	0,341
Untersuchungen	157	55 (35,0)	Nicht erreicht [49,1; -]	152	62 (40,8)	Nicht erreicht [21,1; -]	0,79 [0,55; 1,13]	0,193

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
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]**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	157	65 (41,4)	Nicht erreicht [27,7; -]	152	79 (52,0)	18,1 [9,0; -]	0,70 [0,51; 0,98]	0,036
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	157	69 (43,9)	39,0 [18,1; -]	152	64 (42,1)	38,4 [21,7; -]	1,05 [0,75; 1,48]	0,779
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	157	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	152	3 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,30 [0,03; 2,87]	0,294
Erkrankungen des Nervensystems	157	89 (56,7)	11,9 [9,1; 22,1]	152	87 (57,2)	12,1 [9,0; 15,1]	0,95 [0,71; 1,28]	0,755
Produkt-assoziierte Probleme	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	157	24 (15,3)	Nicht erreicht [-; -]	152	28 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,43; 1,28]	0,280
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	157	12 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	152	18 (11,8)	Nicht erreicht [58,4; -]	0,56 [0,27; 1,17]	0,121
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	157	3 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	152	4 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,15; 3,01]	0,606
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	157	80 (51,0)	21,4 [11,7; -]	152	81 (53,3)	20,3 [11,1; 27,4]	0,92 [0,67; 1,25]	0,598
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	157	102 (65,0)	5,1 [3,1; 7,6]	152	77 (50,7)	14,9 [6,1; -]	1,54 [1,15; 2,08]	0,004
Gefäßerkrankungen	157	23 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	152	22 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,50; 1,63]	0,743

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: 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;; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 407 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in den folgenden SOC für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit

Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (Tabelle 4-68):

- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Abbildung 4-41): Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 41,4 % vs. platinbasierte Chemotherapie 52,0 % (HR: 0,70; 95%-KI: [0,51; 0,98]; p = 0,036)
    - Appetit vermindert (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 22,3 % vs. platinbasierte Chemotherapie 31,6 %)

Abbildung 4-41: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

In der Studie KEYNOTE 407 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in den folgenden SOC für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (Tabelle 4-68):

- Endokrine Erkrankungen (Abbildung 4-42): Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 15,3 % gegenüber platinbasierte Chemotherapie 2,6 % (HR: 5,56; 95%-KI: [1,93; 16,03]; p = 0,001)
    - Hypothyreose (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 10,2 % gegenüber platinbasierte Chemotherapie 2,0 %)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 4-43): Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 65,0 % gegenüber platinbasierte Chemotherapie 50,7 % (HR: 1,54; 95%-KI: [1,15; 2,08]; p = 0,004)
    - Alopezie (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 47,1 % gegenüber platinbasierte Chemotherapie 34,2 %)
    - Ausschlag (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 15,3 % gegenüber platinbasierte Chemotherapie 10,5 %)
    - Juckreiz (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 10,2 % gegenüber platinbasierte Chemotherapie 5,9 %)

Database Cutoff Date: 03APR2018

Abbildung 4-42: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Endokrine Erkrankungen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

Database Cutoff Date: 03APR2018

Abbildung 4-43: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %)

Tabelle 4-69: 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 407

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
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	157	13 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	152	19 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,32; 1,33]	0,241
Herzerkrankungen	157	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	152	5 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,38 [0,07; 1,95]	0,246
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	157	4 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	157	8 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	152	11 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,27; 1,66]	0,382
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	157	6 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	152	12 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,47 [0,18; 1,25]	0,131
Leber- und Gallenerkrankungen	157	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,96 [0,18; 21,57]	0,584
Erkrankungen des Immunsystems	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	157	21 (13,4)	Nicht erreicht [71,0; -]	152	24 (15,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,45; 1,44]	0,463
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	157	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,06; 15,83]	0,994
Untersuchungen	157	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,95 [0,18; 21,48]	0,586
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	157	3 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	152	8 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,33 [0,09; 1,27]	0,107

Studie: KEYNOTE 407[a]	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie	
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]**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	157	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	152	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,13; 6,76]	0,960
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	157	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	152	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,41 [0,04; 4,60]	0,470
Erkrankungen des Nervensystems	157	5 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	152	8 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,19; 1,80]	0,354
Produkt-assoziierte Probleme	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	157	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	152	3 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,32 [0,03; 3,12]	0,330
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	157	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	152	4 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,24 [0,03; 2,16]	0,204
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	157	16 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	152	15 (9,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,50; 2,04]	0,983
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	157	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	157	4 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	152	3 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,28; 5,69]	0,752

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: 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; nab: Nanoparticle bound; ; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 407 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie

mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-69).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %)

Tabelle 4-70: 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 407

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
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	157	65 (41,4)	Nicht erreicht [13,0; -]	152	78 (51,3)	14,0 [9,0; -]	0,74 [0,53; 1,03]	0,077
Herzerkrankungen	157	3 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	152	4 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,16; 3,14]	0,644
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	157	4 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	157	13 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	152	17 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,33; 1,40]	0,293
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	157	12 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	152	18 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,58 [0,28; 1,21]	0,144
Leber- und Gallenerkrankungen	157	5 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	152	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,46 [0,48; 12,67]	0,283
Erkrankungen des Immunsystems	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	157	22 (14,0)	Nicht erreicht [71,0; -]	152	25 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,44; 1,39]	0,402
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	157	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	152	3 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,32 [0,03; 3,09]	0,326
Untersuchungen	157	16 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	152	30 (19,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,47 [0,25; 0,86]	0,014
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	157	18 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	152	15 (9,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,54; 2,14]	0,835

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
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]**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	157	3 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	152	4 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,16; 3,16]	0,651
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	157	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,06; 15,72]	0,990
Erkrankungen des Nervensystems	157	6 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	152	12 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,47 [0,18; 1,26]	0,133
Produkt-assoziierte Probleme	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	157	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,86 [0,17; 20,57]	0,611
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	157	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	152	4 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,46 [0,08; 2,53]	0,373
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	157	21 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	152	21 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,48; 1,61]	0,670
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	157	3 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	152	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [0,23; 8,25]	0,725
Gefäßerkrankungen	157	6 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	152	6 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,27; 2,67]	0,788

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: 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; n.a.: Nicht anwendbar;; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 407 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in den folgenden SOC für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Vorteil von

Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (Tabelle 4-70):

- Untersuchungen (Abbildung 4-44): Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 10,2 % gegenüber platinbasierte Chemotherapie 19,7 % (HR: 0,47; 95%-KI: [0,25; 0,86]; p = 0,014)
    - Neutrophilenzahl erniedrigt (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 6,4 % gegenüber platinbasierte Chemotherapie 11,8 %)
    - Leukozytenzahl erniedrigt (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 5,1 % gegenüber platinbasierte Chemotherapie 7,2 %)
    - Thrombozytenzahl erniedrigt (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 2,5 % gegenüber platinbasierte Chemotherapie 3,9 %)

Database Cutoff Date: 03APR2018

Abbildung 4-44: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines Schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) in der SOC Untersuchungen

für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 %)

Tabelle 4-71: 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 407

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
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	157	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	152	5 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,34 [0,07; 1,75]	0,196
Herzerkrankungen	157	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,86 [0,17; 20,50]	0,613
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	157	3 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,33 [0,24; 22,86]	0,469
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	157	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	152	3 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,28 [0,03; 2,74]	0,275
Leber- und Gallenerkrankungen	157	4 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	157	5 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	152	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,19 [0,42; 11,40]	0,351
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	157	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,05; 13,82]	0,916
Untersuchungen	157	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,05; 13,70]	0,909
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
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]**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	157	4 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	152	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,25; 7,56]	0,719
Produkt-assoziierte Probleme	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	157	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,05; 13,68]	0,911
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	157	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,06; 14,93]	0,961
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	157	7 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	152	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	3,00 [0,62; 14,48]	0,171
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	157	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	157	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: 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;; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 407 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-71).

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %) für die Endpunktkategorie Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 407

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
	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	157	41 (26,1)	Nicht erreicht [-; -]	152	13 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,09 [1,66; 5,77]	< 0,001
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	157	14 (8,9)	Nicht erreicht [-; -]	152	7 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,96 [0,79; 4,85]	0,147
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	157	19 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	152	8 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,28 [0.997; 5,20]	0,051

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: 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; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt aus der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %)

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 407 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines Immunvermittelten unerwünschten Ereignisses gesamt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 3,09; 95 %-KI [1,66; 5,77]; p<0,001) (Tabelle 4-72 und Abbildung 4-45).

Database Cutoff Date: 03APR2018

Abbildung 4-45: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Immunvermittelten unerwünschten Ereignisses gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %)

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 407 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 1,96; 95 %-KI [0,79; 4,85]; p = 0,147) (Tabelle 4-72 und Abbildung 4-46).

Database Cutoff Date: 03APR2018

Abbildung 4-46: 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 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %)

Für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zeigt sich in der Studie KEYNOTE 407 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC 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 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 2,28; 95 %-KI [0,997; 5,20]; p = 0,051) (Tabelle 4-72 und Abbildung 4-47).

Database Cutoff Date: 03APR2018

Abbildung 4-47: 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 Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %) für die Endpunktkategorie Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und Preferred Terms

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) aus der Studie KEYNOTE 407

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
Immunvermittelte 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	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	157	24 (15,3)	Nicht erreicht [-; -]	152	4 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	5,56 [1,93; 16,03]	0,001
Augenerkrankungen	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	157	4 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	152	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,93 [0,35; 10,51]	0,450
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	157	4 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	157	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,92 [0,17; 21,21]	0,593
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	157	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,06; 15,83]	0,994
Untersuchungen	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
Immunvermittelte 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]**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	157	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	152	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,48 [0,04; 5,30]	0,550
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	157	7 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	152	4 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,59 [0,47; 5,44]	0,459
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	157	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	152	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,95 [0,18; 21,54]	0,585
Gefäßerkrankungen	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: 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;; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 407 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in den folgenden SOC für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (Tabelle 4-73):

- Endokrine Erkrankungen (Abbildung 4-48): Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 15,3 % gegenüber platinbasierte Chemotherapie 2,6 % (HR: 5,56; 95%-KI: [1,93; 16,03]; p = 0,001)
    - Hypothyreose (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 10,2 % gegenüber platinbasierte Chemotherapie 2,0 %)

Aufgrund der geringen Ereigniszahlen konnte für den Großteil der SOC kein Effektschätzer berechnet werden.

n at risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	157	134	93	56	36	22	9	4	0	0	0
Chemotherapy	152	130	93	48	20	12	6	2	0	0	0

Database Cutoff Date: 03APR2018

Abbildung 4-48: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten Immunvermittelten unerwünschten Ereignisses gesamt in der SOC Endokrine Erkrankungen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

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.

Nicht zutreffend.

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 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) 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 α = 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Subgruppenanalysen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen für die Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) insgesamt 278 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-74). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von α = 5 % ist demnach statistisch mit etwa 14 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, 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 16 % 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 4-74: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen für die Studien KEYNOTE 407 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 %)

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen[a]	278
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (α = 0,05)	18
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei α = 0,05	14
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 18 falsch positiven Interaktionstests[b]	16 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest[b]	< 0,1 %

a: KEYNOTE 407 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer):
Mortalität: 1 Endpunkt mit 10 Subgruppen = 10 Testungen
Krankheitssymptomatik: 20 Endpunkte mit jeweils 8 Subgruppen abzüglich 1 „n.a.“ = 159 Testungen
TTST: 1 Endpunkt mit 10 Subgruppen = 10 Testungen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 Endpunkte mit jeweils 8 Subgruppen = 48 Testungen
Unerwünschte Ereignisse: 7 Endpunkte mit jeweils 8 Subgruppen abzüglich 5 „n.a.“ = 51 Testungen
Insgesamt KEYNOTE 407 PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer): 286 Testungen
b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation.

n.a.: Nicht anwendbar

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 dennoch dem Nutzendossier in Quelle (84) beigelegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-75 bis Tabelle 4-80) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen aus der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) durchgeführt wurden. Ergebnisse mit einem positiven Interaktionstest ($p < 0,05$) werden jeweils fett dargestellt.

Insgesamt wurden 18 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Alter:

  Positiver Interaktionstest für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (p = 0,024) und die Symptomskala Schlaflosigkeit (p = 0,045) des EORTC QLQ-C30

- Subgruppe Geschlecht:

  Positiver Interaktionstest für die Symptomskala Schmerzen (p = 0,035) des EORTC QLQ-C30, die Symptomskalen Alopezie (p = 0,014) und Schmerzen (andere) (p = 0,006) des EORTC QLQ-LC13 und die Funktionsskala Soziale Funktion (p = 0,023) des EORTC QLQ-C30

- Subgruppe ECOG-Leistungsstatus:

  Positiver Interaktionstest für die Symptomskala Erschöpfung (p = 0,032) des EORTC QLQ-C30

- Subgruppe Region (EU vs. Nicht-EU):

  Positiver Interaktionstest für die Symptomskalen Erschöpfung (p = 0,045) und Übelkeit und Erbrechen (p = 0,002) des EORTC QLQ-C30, die Symptomskalen Alopezie (p = 0,008) des EORTC QLQ-LC13 und die Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus (p = 0,028) des EORTC QLQ-C30

- Subgruppe Hirnmetastasen bei Studienbeginn:

  Positiver Interaktionstest für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (p = 0,034) des EORTC QLQ-C30 und für die Symptomskala Dysphagie (p = 0,013) des EORTC QLQ-LC13

- Subgruppe PD-L1-Expression:

  Positiver Interaktionstest für die Symptomskala Diarrhö (p = 0,029) des EORTC QLQ-C30 und für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (p = 0,043)

- Subgruppe Taxan-Chemotherapie:

Positiver Interaktionstest für die Symptomskalen Schmerzen (p = 0,029) und Schlaflosigkeit (p = 0,035) des EORTC QLQ-C30 und die Symptomskala Hämoptoe (p = 0,034) des EORTC QLQ-LC13

Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-75: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 %)

Studie: KEYNOTE 407[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**					
Endpunkte	**Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)**	**Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Nicht-EU)**	**Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)**	**Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)**
Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod						
Gesamtüberleben	0,069	0,577	0,776	0,152	0,184	0,330
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	**0,024[b]**	0,696	0,437	0,856	0,895	0,955

Tabelle 4-76: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer]) (Fortsetzung)

Studie: KEYNOTE 407[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**			
Endpunkte	**Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**	**PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1 %)**	**Taxan Chemotherapie (Carboplatin+Paclitaxel vs. Carboplatin+nab-Paclitaxel)**
Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod				
Gesamtüberleben	0,859	0,433	0,849	0,985
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	0,805	0,274	0,273	0,667

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05

Nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS)

Tabelle 4-77: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für die Krankheitssymptomatik der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 407[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**							
Endpunkte	**Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)**	**Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Nicht-EU)**	**Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**	**PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1 %)**	**Taxan Chemotherapie (Carboplatin+ Paclitaxel vs. Carboplatin +nab-Paclitaxel)**
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	0,490	0,351	**0,032[b]**	**0,045[b]**	0,784	0,055	0,620	0,436
Übelkeit und Erbrechen	0,796	0,807	0,908	**0,002[b]**	0,709	**0,034[b]**	0,610	0,087
Schmerzen	0,915	**0,035[b]**	0,920	0,405	0,450	0,112	0,456	**0,029[b]**
Dyspnoe	0,669	0,138	0,884	0,246	0,423	0,093	0,764	0,258
Schlaflosigkeit	**0,045[b]**	0,435	0,344	0,221	0,754	0,587	0,649	**0,035[b]**
Appetitverlust	0,668	0,382	0,248	0,955	0,887	0,379	0,366	0,976
Verstopfung	0,846	0,207	0,178	0,471	0,877	0,829	0,826	0,229
Diarrhö	0,300	0,189	0,742	0,545	0,204	0,266	**0,029[b]**	0,290
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen (10 Punkte)								
Dyspnoe	0,986	0,283	0,619	0,970	0,925	0,403	0,755	0,722
Husten	0,492	0,989	0,521	0,725	0,685	0,227	0,653	0,342
Hämoptoe	0,234	0,474	0,856	0,169	0,522	n.a.	0,525	**0,034[b]**
Mundschmerzen	0,291	0,230	0,788	0,839	0,068	0,645	0,808	0,197
Dysphagie	0,097	0,383	0,451	0,587	0,412	**0,013[b]**	0,201	0,915
Periphere Neuropathie	0,685	0,385	0,326	0,159	0,951	0,228	0,682	0,990
Alopezie	0,250	**0,014[b]**	0,433	**0,008[b]**	0,323	0,124	0,625	0,645
Schmerzen (Brust)	0,268	0,954	0,742	0,825	0,663	0,564	0,288	0,486
Schmerzen (Arm/Schulter)	0,986	0,923	0,320	0,719	0,503	0,567	0,956	0,298
Schmerzen (andere)	0,083	**0,006[b]**	0,585	0,418	0,221	0,762	0,596	0,383
EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (10 Punkte)	0,495	0,126	0,300	0,759	0,989	0,188	0,705	0,954
EQ-5D VAS (7 Punkte)	0,955	0,197	0,273	0,512	0,652	0,201	0,306	0,599

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05

Studie: KEYNOTE 407[a] **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**							
	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Nicht-EU)**	**Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**	**PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1 %)**	**Taxan Chemotherapie (Carboplatin+ Paclitaxel vs. Carboplatin +nab-Paclitaxel)**

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; n.a.: Nicht anwendbar;; nab: Nanoparticle bound; 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 (EORTC QLQ-C30)

Tabelle 4-78: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 407[a] **Endpunkte**	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**							
	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Nicht-EU)**	**Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**	**PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1 %)**	**Taxan Chemotherapie (Carboplatin+ Paclitaxel vs. Carboplatin +nab-Paclitaxel)**
EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	0,292	0,554	0,171	**0,028[b]**	0,941	0,442	0,741	0,673
Körperliche Funktion	0,556	0,097	0,769	0,355	0,087	0,591	0,711	0,296
Rollenfunktion	0,077	0,566	0,195	0,443	0,557	0,467	0,516	0,836
Emotionale Funktion	0,364	0,384	0,397	0,544	0,990	0,577	0,345	0,362
Kognitive Funktion	0,328	0,568	0,487	0,403	0,150	0,952	0,525	0,979
Soziale Funktion	0,479	**0,023[b]**	0,946	0,648	0,285	0,324	0,665	0,982

a: Datenschnitt: 03.04.2018

b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; nab: Nanoparticle bound; 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

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-79: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 407[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**							
Endpunkte	**Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)**	**Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Nicht-EU)**	**Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**	**PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1 %)**	**Taxan Chemotherapie (Carboplatin+ Paclitaxel vs. Carboplatin +nab-Paclitaxel)**
Unerwünschte Ereignisse - Time to Event								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	0,989	0,677	0,244	0,151	0,733	0,958	0,118	0,395
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,306	0,372	0,757	0,195	0,986	0,564	0,346	0,645
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,903	0,809	0,239	0,966	0,369	0,353	0,902	0,518
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0,814	0,402	0,140	0,925	0,817	0,501	0,893	0,274

a: Datenschnitt: 03.04.2018

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-80: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 407[a]	**P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe**							
Endpunkte	**Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)**	**Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)**	**ECOG-Leistungsstatus (0 vs. ≥ 1)**	**Region (EU vs. Nicht-EU)**	**Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**	**PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1 %)**	**Taxan Chemotherapie (Carboplatin+ Paclitaxel vs. Carboplatin +nab-Paclitaxel)**
Immunvermittelte **unerwünschte Ereignisse - Time to Event**								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	0,511	0,492	0,205	0,071	0,995	n.a.	0,902	0,349
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	0,819	0,209	0,374	0,177	n.a.	n.a.	**0,043[b]**	0,298
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,505	0,118	0,145	0,118	n.a.	n.a.	0,097	0,548

a: Datenschnitt: 03.04.2018

b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: Nicht anwendbar; nab: Nanoparticle bound; 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.

Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**		
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	**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]**	**p-Wert für Interaktionstest (I^2)**
Alter (Jahre)									
< 65 Jahre	66	24 (36,4)	13,6 [9,6; -]	72	49 (68,1)	6,4 [4,9; 8,8]	0,32 [0,19; 0,52]	< 0,001	0,024 (80,47 %)
≥ 65 Jahre	91	39 (42,9)	10,4 [7,4; -]	81	48 (59,3)	7,4 [6,1; 9,2]	0,68 [0,44; 1,03]	0,070	

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: 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)

ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Bei den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lässt sich ein signifikantes Ergebnis bei folgendem Subgruppenmerkmal feststellen:

- Alter (Tabelle 4-81) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod.

Beim Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,024, in der Subgruppe der jüngeren Patienten (Alter < 65 Jahre) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit

Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,32; 95 %-KI: [0,19; 0,52]; p < 0,001). Hingegen liegt in der Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor (HR: 0,68; 95 %-KI: [0,44; 1,03]; p = 0,070). Einzelne, isoliert auftretende signifikante Testergebnisse ohne endpunktübergreifende Systematik können allein aufgrund der Vielzahl an statistischen Testprozeduren auftreten. Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests um tatsächliche Effektmodifikationen oder um statistische Artefakte handelt.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS)

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Erschöpfung mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**		
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]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
ECOG-Leistungsstatus									
0	43	25 (58,1)	2,83 [1,38; 3,75]	50	40 (80,0)	1,45 [0,92; 2,17]	0,68 [0,41; 1,12]	0,128	0,032 (78,32 %)
≥ 1	113	75 (66,4)	1,68 [1,38; 2,30]	102	53 (52,0)	3,29 [1,64; 4,21]	1,33 [0,93; 1,89]	0,117	
Region: EU vs. Nicht-EU									
EU	73	42 (57,5)	2,30 [1,25; 3,25]	63	43 (68,3)	1,45 [0,76; 2,99]	0,76 [0,49; 1,16]	0,200	0,045 (75,13 %)
Nicht-EU	83	58 (69,9)	1,81 [1,41; 2,40]	89	50 (56,2)	2,43 [1,64; 4,21]	1,36 [0,93; 1,98]	0,115	

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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 mit Behandlung als Kovariate
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; 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 4-83: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**		
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	**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 Interaktions-test (I^2)**
Region: EU vs. Nicht-EU									
EU	73	36 (49,3)	3,68 [2,14; 8,34]	63	20 (31,7)	Nicht erreicht [6,11; -]	1,74 [1,01; 3,02]	0,047	0,002 (89,28 %)
Nicht-EU	83	34 (41,0)	Nicht erreicht [3,58; -]	89	50 (56,2)	2,33 [1,51; 4,04]	0,58 [0,38; 0,91]	0,016	
Hirnmetastasen bei Studienbeginn									
Ja	8	5 (62,5)	1,45 [0,69; -]	12	3 (25,0)	Nicht erreicht [2,33; -]	4,13 [0,97; 17,54]	0,055	0,034 (77,71 %)
Nein	148	65 (43,9)	6,41 [3,48; -]	140	67 (47,9)	4,04 [2,76; 7,03]	0,83 [0,59; 1,17]	0,281	

a: Datenschnitt: 03.04.2018

b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel

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 mit Behandlung als Kovariate

g: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Schmerzen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**		
EORTC QLQ-C30 Schmerzen	**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 Interaktions-test (I^2)**
Geschlecht									
Männlich	125	52 (41,6)	6,70 [4,01; -]	126	69 (54,8)	3,48 [2,17; 4,47]	0,64 [0,45; 0,92]	0,015	0,035 (77,41 %)
Weiblich	31	18 (58,1)	2,27 [1,41; -]	26	11 (42,3)	6,34 [2,40; 7,26]	1,57 [0,74; 3,34]	0,242	
Taxan-Chemotherapie									
Carboplatin + Paclitaxel	84	37 (44,0)	4,63 [3,55; -]	72	47 (65,3)	2,79 [1,38; 4,04]	0,52 [0,34; 0,81]	0,004	0,029 (78,94 %)
Carboplatin + nab-Paclitaxel	72	33 (45,8)	4,14 [2,33; -]	80	33 (41,3)	5,13 [3,48; -]	1,08 [0,67; 1,76]	0,746	

a: Datenschnitt: 03.04.2018

b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel

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 mit Behandlung als Kovariate

g: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; 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 4-85: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**		
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	**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 Interaktions-test (I^2)**
Alter (Jahre)									
< 65 Jahre	66	21 (31,8)	Nicht erreicht [-; -]	71	33 (46,5)	4,17 [2,10; 6,51]	0,53 [0,30; 0,92]	0,024	0,045 (75,21 %)
≥ 65 Jahre	90	43 (47,8)	4,07 [2,37; 10,38]	81	36 (44,4)	4,21 [2,79; -]	1,09 [0,70; 1,71]	0,694	
Taxan-Chemotherapie									
Carboplatin + Paclitaxel	84	33 (39,3)	8,54 [3,58; -]	72	40 (55,6)	3,02 [2,10; 6,11]	0,57 [0,36; 0,91]	0,018	0,035 (77,38 %)
Carboplatin + nab-Paclitaxel	72	31 (43,1)	Nicht erreicht [2,33; -]	80	29 (36,3)	Nicht erreicht [3,71; -]	1,19 [0,72; 1,98]	0,499	

a: Datenschnitt: 03.04.2018

b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel

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 mit Behandlung als Kovariate

g: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; 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 4-86: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Diarrhö mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**		
EORTC QLQ-C30 Diarrhö	**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 Interaktions-test (I^2)**
PD-L1-Expression									
TPS<1%	70	30 (42,9)	6,21 [3,84; -]	76	22 (28,9)	11,27 [-; -]	1,52 [0,88; 2,64]	0,136	0,029 (78,95 %)
TPS ≥ 1 %	86	24 (27,9)	Nicht erreicht [6,70; -]	76	27 (35,5)	Nicht erreicht [2,79; -]	0,64 [0,37; 1,11]	0,112	

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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 mit Behandlung als Kovariate
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; 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 4-87: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Bluthusten mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**		
EORTC QLQ-LC13 Bluthusten	**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 Interaktions-test (I^2)**
Taxan-Chemotherapie									
Carboplatin + Paclitaxel	84	9 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	72	16 (22,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,43 [0,19; 0,97]	0,043	0,034 (77,67 %)
Carboplatin + nab-Paclitaxel	72	14 (19,4)	Nicht erreicht [-; -]	80	10 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,50 [0,66; 3,38]	0,333	

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**		
EORTC QLQ-LC13 Bluthusten	**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 Interaktions-test (I^2)**

Ausgangswert definiert.
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Dysphagie mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**		
EORTC QLQ-LC13 Dysphagie	**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 Interaktions-test (I^2)**
Hirnmetastasen bei Studienbeginn									
Ja	8	4 (50,0)	2,79 [0,72; 4,21]	12	1 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	7,27 [0,81; 65,12]	0,076	0,013 (83,80 %)
Nein	148	21 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	140	41 (29,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,42 [0,25; 0,71]	0,001	

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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 mit Behandlung als Kovariate
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Alopezie mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**		
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]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
Geschlecht									
Männlich	125	105 (84,0)	0,76 [0,72; 0,95]	126	105 (83,3)	0,76 [0,72; 0,89]	0,95 [0,73; 1,25]	0,731	0,014 (83,55 %)
Weiblich	31	28 (90,3)	0,72 [0,72; 0,85]	26	20 (76,9)	0,79 [0,72; 1,41]	2,24 [1,20; 4,18]	0,011	
Region: EU vs. Nicht-EU									
EU	73	57 (78,1)	0,99 [0,76; 1,41]	63	49 (77,8)	0,76 [0,72; 0,95]	0,78 [0,53; 1,14]	0,205	0,008 (85,78 %)
Nicht-EU	83	76 (91,6)	0,72 [0,72; 0,76]	89	76 (85,4)	0,82 [0,76; 0,99]	1,54 [1,11; 2,12]	0,009	

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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 mit Behandlung als Kovariate
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (andere) mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**		
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (andere)	**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 Interaktions-test (I^2)**
Geschlecht									
Männlich	125	57 (45,6)	4,07 [2,92; -]	126	61 (48,4)	4,17 [3,02; 6,24]	0,91 [0,64; 1,31]	0,621	0,006 (86,73 %)
Weiblich	31	20 (64,5)	2,07 [1,41; 4,76]	26	5 (19,2)	Nicht erreicht [6,51; -]	3,95 [1,48; 10,55]	0,006	

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**		**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (andere)	**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: 03.04.2018 b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel 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 mit Behandlung als Kovariate g: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test) EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 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 Schlaflosigkeit (Tabelle 4-85) des EORTC QLQ-C30

In der Symptomskala Schlaflosigkeit ergibt sich, bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,045, in der Subgruppe der jüngeren Patienten (Alter < 65 Jahre) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,53; 95 %-KI: [0,30; 0,92]; p = 0,024). Hingegen liegt in der Subgruppe der Patienten im Alter ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor (HR: 1,09; 95 %-KI: [0,70; 1,71]; p = 0,694). Da eine mögliche Effektmodifikation durch das Alter lediglich in einer Symptomskala zu erkennen ist, geht MSD nicht von einer systematischen Effektmodifikation aus. Einzelne, isoliert auftretende signifikante Testergebnisse ohne endpunktübergreifende Systematik können allein aufgrund der Vielzahl an statistischen Testprozeduren auftreten.

- Geschlecht in der Symptomskalen Schmerzen (Tabelle 4-84) des EORTC QLQ-C30, sowie Alopezie (Tabelle 4-89) und Schmerzen (andere) (Tabelle 4-90) des EORTC QLQ-LC13

Bei der Symptomskala Schmerzen ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,035 in der Subgruppe der Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,64; 95 %-KI: [0,45; 0,92]; p = 0,015). Im Gegensatz dazu zeigt sich in der Subgruppe der Frauen kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 1,57; 95 %-KI: [0,74; 3,34]; p = 0,242). In der Symptomskala Alopezie ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,014 in der Subgruppe der Männer kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 0,95; 95 %-KI: [0,73; 1,25]; p = 0,731). Hingegen zeigt sich in der Subgruppe der Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 2,24; 95 %-KI: [1,20; 4,18]; p = 0,011). In der Symptomskala Schmerzen (andere) ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,006 in der Subgruppe der Männer ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 0,91; 95 %-KI: [0,64; 1,31]; p = 0,621) und in der Subgruppe der Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 3,95; 95 %-KI: [1,48; 10,55]; p = 0,006). Da die Richtung der Effekte zum Teil unterschiedlich ist und eine Interaktion lediglich bei drei Endpunkten auftritt, geht MSD nicht von einer systematischen Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht aus.

- ECOG-Leistungsstatus in der Symptomskala Erschöpfung (Tabelle 4-82) des EORTC QLQ-C30

In der Symptomskala Erschöpfung ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,032 in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 0,68; 95 %-KI: [0,41; 1,12]; p = 0,128). Auch in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-Leistungsstatus ≥ 1 liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor (HR: 1,33; 95 %-KI: [0,93; 1,89]; p = 0,117). Da eine mögliche Effektmodifikation durch den ECOG-Leistungsstatus lediglich in einer Symptomskala zu erkennen ist, geht MSD nicht von einer systematischen Effektmodifikation aus. Einzelne, isoliert auftretende signifikante Testergebnisse ohne endpunktübergreifende Systematik können allein aufgrund der Vielzahl an statistischen Testprozeduren auftreten.

- Region (EU vs. Nicht-EU) in den Symptomskalen Erschöpfung (Tabelle 4-82) und Übelkeit und Erbrechen (Tabelle 4-83) des EORTC QLQ-C30 und Alopezie (Tabelle 4-89) des EORTC QLQ-LC13

In der Symptomskala Erschöpfung ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,045 in der Subgruppe der Patienten, die aus der Europäischen Union stammen, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 0,76; 95 %-KI: [0,49; 1,16]; p = 0,200). Auch in der Subgruppe der Patienten aus Nicht-EU Ländern liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor (HR: 1,36; 95 %-KI: [0,93; 1,98]; p = 0,115). In der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,002 in der Subgruppe der Patienten, die aus der Europäischen Union stammen, ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 1,74; 95 %-KI:

[1,01; 3,02]; p = 0,047). Im Gegensatz dazu zeigt sich in der Subgruppe der Patienten aus Nicht-EU Ländern ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,58; 95 %-KI: [0,38; 0,91]; p = 0,016). In der Symptomskala Alopezie ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,008 in der Subgruppe der Patienten, die aus der Europäischen Union stammen, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 0,78; 95 %-KI: [0,53; 1,14]; p = 0,205) und in der Subgruppe der Patienten aus Nicht-EU Ländern ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 1,54; 95 %-KI: [1,11; 2,12]; p = 0,009). Da die Richtung der Effekte zum Teil unterschiedlich ist und eine Interaktion lediglich bei drei Endpunkten auftritt, geht MSD nicht von einer systematischen Effektmodifikation durch das Merkmal Region aus.

- Hirnmetastasen bei Studienbeginn in den Symptomsubskalen Übelkeit und Erbrechen (Tabelle 4-83) und Dysphagie (Tabelle 4-88) des EORTC QLQ-LC13

Bei der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,034 in der Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 4,13; 95 %-KI: [0,97; 17,54]; p = 0,055). Auch bei den Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 0,83; 95 %-KI: [0,59; 1,17]; p = 0,281). In der Symptomskala Dysphagie ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,013 in der Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 7,27; 95 %-KI: [0,81; 65,12]; p = 0,076). Im Gegensatz dazu zeigt sich in der Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,42; 95 %-KI: [0,25; 0,71]; p = 0,001). Da eine mögliche Effektmodifikation durch Hirnmetastasen bei Studienbeginn lediglich in zwei Symptomskala zu erkennen ist, geht MSD nicht von einer systematischen Effektmodifikation aus. Einzelne, isoliert auftretende signifikante Testergebnisse ohne endpunktübergreifende Systematik können allein aufgrund der Vielzahl an statistischen Testprozeduren auftreten.

- PD-L1-Expression in der Symptomskala Diarrhö (Tabelle 4-86) des EORTC QLQ-C30

In der Symptomskala Diarrhö ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,029 in der Subgruppe der Patienten mit PD-L1 TPS < 1 % kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 1,52; 95 %-KI: [0,88; 2,64]; p = 0,136). Auch in der Subgruppe der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 1 % liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor (HR: 0,64; 95 %-KI: [0,37; 1,11]; p = 0,112). Da eine mögliche Effektmodifikation durch die PD-L1-Expression

lediglich in einer Symptomskala zu erkennen ist, geht MSD nicht von einer systematischen Effektmodifikation aus. Einzelne, isoliert auftretende signifikante Testergebnisse ohne endpunktübergreifende Systematik können allein aufgrund der Vielzahl an statistischen Testprozeduren auftreten.

- Taxan-Chemotherapie in den Symptomskalen Schmerzen (Tabelle 4-84) und Schlaflosigkeit (Tabelle 4-85) des EORTC QLQ-C30 und Bluthusten (Tabelle 4-87) des EORTC QLQ-LC13

In der Symptomskala Schmerzen ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,029 in der Subgruppe der Patienten, die Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel erhielten, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,52; 95 %-KI: [0,34; 0,81]; p = 0,004). Hingegen zeigt sich in der Subgruppe der Patienten, die Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel erhielten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 1,08; 95 %-KI: [0,67; 1,76]; p = 0,746). In der Symptomskala Schlaflosigkeit ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,035 in der Subgruppe der Patienten, die Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel erhielten, ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,57; 95 %-KI: [0,36; 0,91]; p = 0,018). Auch hier zeigt sich in der Subgruppe der Patienten, die Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel erhielten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 1,19; 95 %-KI: [0,72; 1,98]; p = 0,499). In der Symptomskala Bluthusten zeigt sich analog zu den Ergebnissen bei den vorgenannten Symptomskalen bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,034 in der Subgruppe der Patienten, die Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel erhielten, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,43; 95 %-KI: [0,19; 0,97]; p = 0,043) und in der Subgruppe der Patienten, die Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel erhielten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 1,50; 95 %-KI: [0,66; 3,38]; p = 0,333). Da eine Interaktion lediglich bei drei Endpunkten auftritt, geht MSD nicht von einer systematischen Effektmodifikation durch das Merkmal Taxan-Chemotherapie aus.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**		
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	**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 Interaktions-test (I^2)**
Region: EU vs. Nicht-EU									
EU	73	33 (45,2)	6,14 [2,79; -]	63	39 (61,9)	2,50 [1,87; 3,68]	0,61 [0,38; 0,97]	0,037	0,028 (79,40 %)
Nicht-EU	83	47 (56,6)	2,79 [1,64; 6,47]	89	40 (44,9)	5,13 [2,56; -]	1,24 [0,81; 1,89]	0,328	

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; 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 4-92: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**		
EORTC QLQ-C30 Soziale 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 Interaktions-test (I^2)**
Geschlecht									
Männlich	125	56 (44,8)	4,44 [2,99; -]	126	71 (56,3)	2,60 [2,10; 3,15]	0,68 [0,48; 0,97]	0,033	0,023 (80,77 %)
Weiblich	31	20 (64,5)	2,09 [1,51; 5,26]	26	10 (38,5)	Nicht erreicht [1,41; -]	1,81 [0,84; 3,86]	0,127	

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**		
EORTC QLQ-C30 Soziale 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 Interaktions-test (I^2)**
Ausgangswert definiert. e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate g: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test) EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; 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 lassen sich beim Fragebogen EORTC QLQ-C30 signifikante Ergebnisse bei folgenden Subgruppenmerkmalen feststellen:

- Geschlecht in der Funktionsskala Soziale Funktion (Tabelle 4-92) des EORTC QLQ-C30

Bei der Funktionsskala Soziale Funktion ergibt sich, bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,023, in der Subgruppe der Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,68; 95 %-KI: [0,48; 0,97]; p = 0,033). Hingegen liegt in der Subgruppe der Frauen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor (HR: 1,81; 95 %-KI: [0,84; 3,86]; p = 0,127). Da eine mögliche Effektmodifikation durch das Geschlecht lediglich in einer Symptomskala zu erkennen ist, geht MSD nicht von einer systematischen Effektmodifikation aus. Einzelne, isoliert auftretende signifikante Testergebnisse ohne endpunktübergreifende Systematik können allein aufgrund der Vielzahl an statistischen Testprozeduren auftreten.

- Region (EU vs. Nicht-EU) in der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus (Tabelle 4-91) des EORTC QLQ-C30

In der Symptomskala Globaler Gesundheitsstatus ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,028 in der Subgruppe der Patienten, die aus der Europäischen Union stammen, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,61; 95 %-KI: [0,38; 0,97]; p = 0,037). Im Gegensatz dazu liegt in der Subgruppe der Patienten aus Nicht-EU Ländern kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor (HR: 1,24; 95 %-KI: [0,81; 1,89]; p = 0,328). Da eine mögliche Effektmodifikation durch die Region lediglich in einer Symptomskala zu erkennen ist, geht MSD nicht von einer systematischen Effektmodifikation

aus. Einzelne, isoliert auftretende signifikante Testergebnisse ohne endpunktübergreifende Systematik können allein aufgrund der Vielzahl an statistischen Testprozeduren auftreten.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % [inkl. Nicht-Exprimierer])

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**		
Schwerwiegende 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]**	**p-Wert für Interaktions-test (I^2)**
PD-L1-Expression									
TPS<1%	70	10 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	76	2 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	5,55 [1,22; 25,32]	0,027	0,043 (75,55 %)
TPS≥1%	87	4 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	76	5 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,19; 2,60]	0,593	

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: 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; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Bei den Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse lässt sich ein signifikantes Ergebnis bei folgendem Subgruppenmerkmal feststellen:

- PD-L1-Expression für Schwerwiegende AEOSI (Tabelle 4-93)

Für Schwerwiegende AEOSI ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,043 in der Subgruppe der Patienten mit PD-L1 TPS < 1 % ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 5,55; 95 %-KI: [1,22; 25,32]; p = 0,027). Im Gegensatz dazu liegt in der Subgruppe der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 1 % kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor (HR: 0,70; 95 %-KI: [0,19; 2,60]; p = 0,593). Einzelne, isoliert auftretende signifikante Testergebnisse ohne endpunktübergreifende Systematik können allein aufgrund der Vielzahl

an statistischen Testprozeduren auftreten. Es ist unklar, ob es sich bei der großen Anzahl an durchgeführten Interaktionstests um tatsächliche Effektmodifikationen oder um statistische Artefakte handelt.

4.3.1.3.3 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 AM-RL 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 seitens des Prüfarztes vor Randomisierung für eine Therapie mit Carboplatin und nab-Paclitaxel ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der AM-RL Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel Off-label eingesetzt hat.

Für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) liegt mit der Studie KEYNOTE 407 eine RCT von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der vom G-BA benannten zVT platinbasierte Chemotherapie vor.

Tabelle 4-94: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 407 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Studie: KEYNOTE 407[b]	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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]
Mortalität[f]								
Gesamtüberleben	157	47 (29,9)	14,4 [13,2; -]	153	68 (44,4)	11,1 [8,9; 13,8]	0,56 [0,38; 0,82]	0,003
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	157	86 (54,8)	6,3 [6,2; 8,5]	153	100 (65,4)	5,6 [4,5; 6,2]	0,67 [0,50; 0,91]	0,009
Morbidität								
Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen[g]								
Erschöpfung	156	100 (64,1)	1,9 [1,4; 2,4]	152	93 (61,2)	2,1 [1,5; 3,3]	1,02 [0,76; 1,36]	0,912
Übelkeit und Erbrechen	156	70 (44,9)	6,4 [3,4; -]	152	70 (46,1)	4,2 [3,0; -]	0,98 [0,69; 1,37]	0,891
Schmerzen	156	70 (44,9)	4,4 [3,5; -]	152	80 (52,6)	3,7 [2,6; 4,8]	0,72 [0,52; 1,0047]	0,053
Dyspnoe	156	61 (39,1)	8,5 [4,4; -]	152	66 (43,4)	5,6 [3,5; -]	0,79 [0,55; 1,13]	0,191
Schlaflosigkeit	156	64 (41,0)	10,4 [3,6; -]	152	69 (45,4)	4,2 [2,9; -]	0,83 [0,58; 1,17]	0,283
Appetitverlust	156	78 (50,0)	4,0 [3,0; 6,5]	152	69 (45,4)	6,2 [2,8; 6,9]	0,99 [0,71; 1,38]	0,943
Verstopfung	156	64 (41,0)	9,0 [3,7; -]	152	54 (35,5)	11,1 [4,2; 11,1]	1,01 [0,70; 1,47]	0,958
Diarrhö	156	54 (34,6)	Nicht erreicht [5,8; -]	152	49 (32,2)	11,3 [-; -]	1,07 [0,72; 1,59]	0,742
Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen[g]								
Dyspnoe	156	92 (59,0)	2,6 [2,0; 3,5]	152	88 (57,9)	2,6 [2,1; 3,7]	0,97 [0,72; 1,31]	0,836
Husten	156	52 (33,3)	Nicht erreicht [7,3; -]	152	47 (30,9)	Nicht erreicht [6,3; -]	0,95 [0,63; 1,41]	0,784
Hämoptoe	156	23 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	152	26 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,44; 1,39]	0,402
Mundschmerzen	156	42 (26,9)	Nicht erreicht [9,5; -]	152	43 (28,3)	Nicht erreicht [8,5; -]	0,83 [0,54; 1,29]	0,417
Dysphagie	156	25 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	42 (27,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,31; 0,86]	0,011
Periphere Neuropathie	156	89 (57,1)	2,4 [2,1; 3,5]	152	94 (61,8)	2,6 [2,1; 3,0]	0,78 [0,58; 1,05]	0,098
Alopezie	156	133 (85,3)	0,8 [0,7; 0,9]	152	125 (82,2)	0,8 [0,7; 0,9]	1,09 [0,85; 1,40]	0,500
Schmerzen (Brust)	156	42 (26,9)	Nicht erreicht [-; -]	152	55 (36,2)	7,0 [6,3; -]	0,69 [0,46; 1,04]	0,074

Studie: KEYNOTE 407[b]	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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]
Schmerzen (Arm/Schulter)	156	55 (35,3)	10,4 [6,7; -]	152	53 (34,9)	11,1 [5,7; -]	0,85 [0,58; 1,26]	0,427
Schmerzen (andere)	156	77 (49,4)	3,6 [2,8; 6,7]	152	66 (43,4)	5,7 [3,7; 7,0]	1,10 [0,79; 1,54]	0,569
Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte (bzw. 7 Punkte) der EQ-5D VAS[g]								
EQ-5D VAS (10 Punkte)	156	83 (53,2)	3,4 [2,3; 6,5]	152	84 (55,3)	3,7 [2,3; 4,2]	0,87 [0,64; 1,19]	0,386
EQ-5D VAS (7 Punkte)	156	87 (55,8)	3,0 [2,1; 4,2]	152	94 (61,8)	2,3 [1,9; 3,5]	0,81 [0,60; 1,09]	0,157
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod[f]								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	157	63 (40,1)	11,7 [8,5; -]	153	97 (63,4)	7,3 [6,1; 8,6]	0,49 [0,35; 0,68]	< 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[g]								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	156	80 (51,3)	3,6 [2,2; 6,4]	152	79 (52,0)	3,5 [2,1; 5,1]	0,89 [0,65; 1,23]	0,488
Körperliche Funktion	156	77 (49,4)	3,5 [2,4; 9,5]	152	91 (59,9)	2,8 [2,1; 4,0]	0,71 [0,52; 0,96]	0,028
Rollenfunktion	156	91 (58,3)	3,1 [2,3; 3,7]	152	85 (55,9)	2,8 [1,8; 4,2]	0,98 [0,73; 1,32]	0,896
Emotionale Funktion	156	49 (31,4)	Nicht erreicht [-; -]	152	53 (34,9)	Nicht erreicht [6,1; -]	0,77 [0,52; 1,15]	0,205
Kognitive Funktion	156	71 (45,5)	4,1 [3,2; -]	152	77 (50,7)	3,5 [2,3; 6,2]	0,83 [0,60; 1,16]	0,277
Soziale Funktion	156	76 (48,7)	4,0 [2,8; 7,8]	152	81 (53,3)	2,8 [2,1; 4,2]	0,87 [0,63; 1,20]	0,388
Unerwünschte Ereignisse[h]								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	157	153 (97,5)	0,6 [0,4; 0,9]	152	151 (99,3)	0,6 [0,4; 0,7]	0,89 [0,71; 1,12]	0,333
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	157	63 (40,1)	71,0 [38,1; -]	152	69 (45,4)	Nicht erreicht [14,7; -]	0,80 [0,57; 1,13]	0,209
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	157	107 (68,2)	8,4 [6,9; 11,7]	152	118 (77,6)	5,1 [3,1; 6,7]	0,69 [0,53; 0,90]	0,006
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	157	31 (19,7)	Nicht erreicht [62,4; -]	152	19 (12,5)	Nicht erreicht [56,3; -]	1,38 [0,78; 2,44]	0,274
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	157	41 (26,1)	Nicht erreicht [-; -]	152	13 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,09 [1,66; 5,77]	< 0,001
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	157	14 (8,9)	Nicht erreicht [-; -]	152	7 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,96 [0,79; 4,85]	0,147
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	157	19 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	152	8 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,28 [0,997; 5,20]	0,051

Studie: KEYNOTE 407[b]	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Platinbasierte Chemotherapie[a]			Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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]

a: Als platinbasierte Chemotherapie wurde im Rahmen der Studie die Kombination aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel untersucht.

b: Datenschnitt KEYNOTE 407: 03.04.2018

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1-Expression (TPS ≥ 1 % vs. < 1 %), Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel).

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

f: Anzahl der Patienten: ITT

g: Anzahl der Patienten: FAS

h: Anzahl der Patienten: ASaT

AEOSI: Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); 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; nab: Nanoparticle bound; 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

Mortalität

Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 407 zeigt für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein HR von 0,56 zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie alleine bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (HR: 0,56; 95 %-KI: 0,38; 0,82]; p = 0,003) und entspricht einer Verringerung des relativen Risikos zu versterben um 44 %.

Morbidität

Für den Endpunkt 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 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,49; 95 %-KI: [0,35; 0,68]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten im Pembrolizumab-Arm bei 11,7 Monaten (95 %-KI: [8,5; Nicht erreicht]) und bei Patienten im Chemotherapie-Arm bei 7,3 Monaten (95 %-KI: [6,1; 8,6]).

Für die Krankheitssymptomatik zeigt sich für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,52; 95 %-KI: [0,31; 0,86]; p = 0,011). In allen weiteren

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen auf. Auch für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der VAS des EQ-5D zeigen sich weder bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte, noch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen für die Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,71; 95 %-KI: [0,52; 0,96]; p = 0,028). In allen weiteren Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen auf.

Unerwünschte Ereignisse

Für Unerwünschte Ereignisse zeigt sich für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (68,2 % im Pembrolizumab-Arm vs. 77,6 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 0,69; 95 %-KI: [0,53; 0,90]; p = 0,006). In der Kategorie Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt (26,1 % im Pembrolizumab-Arm vs. 8,6 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 3,09; 95 %-KI: [1,66; 5,77]; p < 0,001). Bei den Endpunkten Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen, Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer).

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 4-95: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM für indirekte Vergleiche

Studie	**Zulas-sungs-studie (ja/nein)**	**Spon-sor (ja/ nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
KEYNOTE 001[a] (NCT01295827)	ja	ja	Laufend	Geschätzte Studien-dauer: ca. 92 Monate	Randomisierte Lungenkarzinom-Kohorte mit nicht-vorbehandelten Patienten – *Kohorte F-1*: Interventionsarm I: Pembrolizumab 2 mg/kg KG i. v. alle 3 Wochen Interventionsarm II: Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle 3 Wochen Interventionsarm III: Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle 2 Wochen
KEYNOTE 021 (NCT02039674)	ja	ja	laufend	Studien-dauer: 92 Monate	*Kohorte A* Interventionsarm: Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg KG i. v. alle 3 Wochen UND Carboplatin AUC6 i. v. alle 3 Wochen in Kombination mit Paclitaxel 175 oder 200 mg/m² i. v. alle 3 Wochen *Kohorte B* Interventionsarm: Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg KG i. v. alle 3 Wochen UND Carboplatin AUC6 i. v. alle 3 Wochen in Kombination mit Paclitaxel 175 oder 200 mg/m² i. v. und Bevacizumab 15 mg/kg KG i. v. alle 3 Wochen *Kohorte C* Interventionsarm: Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg KG i. v. alle 3 Wochen UND Carboplatin AUC5 i. v. alle 3 Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle 3 Wochen für 4 Zyklen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Kohorte D: Interventionsarm: Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle 3 Wochen UND Ipilimumab (0,3; 1 oder 3mg/kg) i. v. alle 3 Wochen *Kohorte E:* Interventionsarm: Pembrolizumab 2 mg/kg i. v. alle 3 Wochen UND Erlotinib 150 mg p. o. täglich *Kohorte F:* Interventionsarm: Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg i. v. alle 3 Wochen UND Gefitinib 250 mg p. o. täglich *Kohorte G:* Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3i Wochen UND Carboplatin AUC5 i. v. alle 3 Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle 3 Wochen Kontrollarm: Carboplatin AUC5 i. v. alle 3 Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle 3 Wochen. Patienten aus dem Kontrollarm konnten nach Progress Pembrolizumab-Monotherapie erhalten (maximal 24 Monate). *Kohorte H:* Interventionsarm: Pembrolizumab 2 oder 10 mg/kg i. v. alle 3 Wochen

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
					UND Ipilimumab (0,3; 1 oder 3mg/kg) i. v. alle 3 Wochen für 4 Zyklen. Danach können die Patienten Pembrolizumab-Monotherapie erhalten.
KEYNOTE 024[b] (NCT02142738)	ja	ja	laufend	57 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen Kontrollarm: Platin-Chemotherapie: Carboplatin AUC5 oder AUC6 i. v. alle 3 Wochen ODER Cisplatin 75 mg/m² i. v. alle 3 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 3 Wochen ODER Paclitaxel 200 mg/m² i. v. alle 3 Wochen
KEYNOTE 042 (NCT02220894)	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 72 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen Kontrollarm: Carboplatin AUC5 oder AUC6 i. v. alle 3 Wochen in Kombination mit: Paclitaxel 200 mg/m² i. v. alle 3 Wochen ODER Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle 3 Wochen
KEYNOTE 407 (NCT02775435)	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 56 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen UND Carboplatin AUC6 i. v. alle 3 Wochen UND

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
					Paclitaxel 200 mg/m² i. v alle 3 Wochen oder nab-Paclitaxel 100 mg/m² i. v. an Tag 1, 8 und 15 alle 3 Wochen <u>Kontrollarm:</u> Carboplatin AUC 6 i. v. alle 3 Wochen UND Paclitaxel 200 mg/m² i. v. alle drei Wochen oder nab-Paclitaxel 100 mg/m² i. v. an Tag 1, 8 und 15 alle 3 Wochen UND Placebo i. v. alle 3 Wochen
KEYNOTE 598 (NCT03302234)	nein	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 74 Monate	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen UND Ipilimumab 1 mg/kg i. v. alle 66 Wochen <u>Kontrollarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen UND Placebo i. v. alle 6 Wochen
KEYNOTE 654 (NCT03322540)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 46 Monate	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen UND Epacadostat 100 mg oral zweimal täglich <u>Kontrollarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen UND Placebo oral für bis zu 35 Therapiezyklen

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
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 3 Wochen UND Platin-Chemotherapie i. v. alle 3 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 AUC5 Q3W für 4 Zyklen gefolgt von Pemetrexed 500 mg/m^2 Q3W (Nicht-Plattenepithel Histologie) oder 3) Paclitaxel 175-200 mg/m^2 + Carboplatin AUC5-6 Q3W für 4 Zyklen (Plattenepithel Histologie) <u>Kontrollarm:</u> Placebo oral UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen UND Platin-Chemotherapie i. v. alle 3 Wochen

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
KEYNOTE 764 (NCT03562871)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 27 Monate	Interventionen: Kohorte A (PD-L1 TPS ≥ 50 %): Phase I: IO102 100 µg s. c. alle drei Wochen UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen Phase II: A1: IO102 100 µg s. c. alle 3 Wochen UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen A2: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen Kohorte B (PD-L1 TPS < 50 %): Phase I: IO102 100µg s. c. alle 3 Wochen UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen UND Chemotherapie (Carboplatin AUC5 mg/mL und Pemetrexed 500 mg/m² i. v.) alle 3 Wochen für 4 Zyklen gefolgt von Pemetrexed Erhaltungstherapie nach Ermessen des Prüfarztes Phase II: B1: IO102 100 µg s. c. alle 3 Wochen UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen UND Chemotherapie (Carboplatin AUC5 mg/mL und Pemetrexed 500 mg/m² i. v.) alle 3 Wochen für 4 Zyklen gefolgt von Pemetrexed Erhaltungstherapie nach Ermessen des Prüfarztes

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
					B2: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen UND Chemotherapie (Carboplatin AUC5 mg/mL und Pemetrexed 500 mg/m² i. v.) alle 3 Wochen für 4 Zyklen gefolgt von Pemetrexed Erhaltungstherapie nach Ermessen des Prüfarztes
PN 386 (NCT02638090)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 58 Monate	Interventionsarm (Phase 1): Level 1: Vorinostat 200 mg oral täglich UND Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 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 3 Wochen UND Vorinostat 200 mg oral täglich Kontrollarm A: Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen Kontrollarm B: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen UND Vorinostat 200 mg oral täglich
3475-190 (NCT02591615)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 46 Monate	Interventionsarm A (Therapien jeweils i. v. alle drei Wochen): Plattenepithel-Histologie: Carboplatin AUC6 für 4 Zyklen UND Paclitaxel 200 mg/m² für 4 Zyklen

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
					Nicht-Plattenepithel-Histologie: Carboplatin AUC5 für 4 Zyklen UND Pemetrexed 500 mg/m^2 alle für 4 Zyklen *jeweils gefolgt von* *Pembrolizumab 200 mg* <u>Interventionsarm B (Therapien jeweils i. v. alle 3 Wochen):</u> *Pembrolizumab 200 mg für 4 Zyklen gefolgt von* Plattenepithel-Histologie: Carboplatin AUC6 für 4 Zyklen UND Paclitaxel 200 mg/m² für 4 Zyklen Nicht-Plattenepithel-Histologie: Carboplatin AUC5 für 4 Zyklen mg/ml/min UND Pemetrexed 500 mg/m^2 für 4 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 mg/ml/min wöchentlich UND Paclitaxel 25 mg/m² wöchentlich

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
3475-132 (NCT 02444741)	nein	nein[c]	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 60 Monate	Phase I (nicht randomisiert): Gruppe 1: Pembrolizumab 100 mg i. v. alle 3 Wochen und SBRT 50 Gray in 4 Fraktionen Gruppe 2: Pembrolizumab 100 mg i. v. alle 3 Wochen und WFRT 45 Gray für in 15 Fraktionen Phase II (randomisiert): Interventionsarm I: Pembrolizumab maximal verträglichen Dosis der Phase I i. v. alle 3 Wochen und SBRT 50 Gray in 4 Fraktionen Interventionsarm II: Pembrolizumab maximal verträglichen Dosis der Phase I i. v. alle 3 Wochen Interventionsarm III: Pembrolizumab maximal verträgliche Dosis der Phase I i. v. alle 3 Wochen und WFRT 45 Gray in 15 Fraktionen Interventionsarm IV: Pembrolizumab + mögliche WFRT Pembrolizumab maximal verträgliche Dosis der Phase I i. v. alle 3 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 bei 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 (09.05.2016) beendet. Allen Patienten unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie im Standard of Care-Arm wurde angeboten, in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
c: Beteiligung im Rahmen einer Kollaboration AUC: Area Under the Curve; i. v.: Intravenös; KG: Körpergewicht; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; p. o.: Per os; SBRT: Stereotaktische Strahlentherapie; s. c.: Subkutan; TPS: Tumor Proportion Score; WFRT: Weitfeld-Strahlentherapie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-95 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 4-95 ist der 24.01.2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-95 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: 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	Abweichende Dosierung, keine kontrollierte Studie, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E6, Nicht E7)
Kohorte B	Andere Patientenpopulation, anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung, keine kontrollierte Studie, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E1, Nicht E2, Nicht E6, Nicht E7)
Kohorte C	Andere Patientenpopulation, abweichende Dosierung, keine kontrollierte Studie (Nicht E1, Nicht E2, Nicht E6)
Kohorte D	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung, keine kontrollierte Studie (Nicht E2, Nicht E6)
Kohorte E	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung, keine kontrollierte Studie, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E6, Nicht E7)
Kohorte F	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung, keine kontrollierte Studie, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E6, Nicht E7)
Kohorte G	Andere Patientenpopulation, anderer Kombinationspartner (Nicht E1, Nicht E2)
Kohorte H	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung, keine kontrollierte Studie (Nicht E2, Nicht E6)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie[a]
KEYNOTE 024	Prüfintervention Monotherapie (Nicht E2)
KEYNOTE 042	Prüfintervention Monotherapie (Nicht E2)
KEYNOTE 598	Anderer Kombinationspartner, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E7)
KEYNOTE 654	Anderer Kombinationspartner, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E7)
KEYNOTE 764	Anderer Kombinationspartner, Kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E7)
PN 386	Anderer Kombinationspartner, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E7)
3475-190	Abweichende Prüfintervention, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E7)
3475-387	Kein Ergebnisbericht verfügbar (A7)
3475-132	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E7)
a: Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen sind in Tabelle 4-5 in Abschnitt 4.2.2 erläutert.	

Tabelle 4-97: 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 Prüfintervention/Abweichende Dosierung, keine kontrollierte Studie, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E6, Nicht E7)
Kohorte B	Andere Patientenpopulation, Abweichende Prüfintervention/Abweichende Dosierung, keine kontrollierte Studie, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E1, Nicht E2, Nicht E6, Nicht E7)
Kohorte C	Andere Patientenpopulation, Abweichende Prüfintervention/Abweichende Dosierung, keine kontrollierte Studie (Nicht E1, Nicht E2, Nicht E6)
Kohorte D	Abweichende Prüfintervention/Abweichende Dosierung, keine kontrollierte Studie (Nicht E2, Nicht E6)
Kohorte E	Abweichende Prüfintervention/Abweichende Dosierung, keine kontrollierte Studie, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E6, Nicht E7)
Kohorte F	Abweichende Prüfintervention/Abweichende Dosierung, keine kontrollierte Studie, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E6, Nicht E7)

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie[a]**
Kohorte G	Andere Patientenpopulation, anderer Kombinationspartner (Nicht E1, Nicht E2)
Kohorte H	Anderer Kombinationspartner/Abweichende Dosierung, keine kontrollierte Studie (Nicht E2, Nicht E6)
KEYNOTE 407	Abweichende Prüfintervention/Abweichende Dosierung (Nicht E2)
KEYNOTE 598	Anderer Kombinationspartner, Kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E7)
KEYNOTE 654	Anderer Kombinationspartner, Kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E7)
KEYNOTE 715	Anderer Kombinationspartner (Nicht E2)
KEYNOTE 764	Kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E7)
PN 386	Anderer Kombinationspartner, Kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E7)
3475-190	Abweichende Prüfintervention, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E7)
3475-387	Kein Ergebnisbericht verfügbar (A7)
3475-132	Abweichende Prüfintervention/Abweichende Dosierung, kein Ergebnisbericht verfügbar (Nicht E2, Nicht E7)
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 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei Erwachsenen mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC in der Erstlinienbehandlung 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 923 Publikationen als nicht themenrelevant klassifiziert (Abbildung 4-49). Die drei im Volltext gescreenten Treffer zu zwei Studien konnten alle 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 915 Publikationen anhand des Abstracts als nicht themenrelevant eingeordnet (Abbildung 4-50). Von 11 im Volltext gescreenten Treffern wurden vier Treffer zu zwei Studien als themenrelevant klassifiziert, sieben 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 Publikation von Paz-Ares et al. über die Daten der Studie KEYNOTE 407 sowie der zugehörige Registereintrag auf ClinicalTrials.gov die Einschlusskriterien für die im vorliegenden Dossier untersuchte Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS von ≥ 50 % für die Suche nach dem zbAM (88, 89). 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 (98-100) sowie der Registereintrag auf ClinicalTrials.gov zur Studie KEYNOTE 042 (101) 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 (102) eigenete sich aufgrund des Brückenkomparators nicht für einen indirekten Vergleich.

Abbildung 4-49: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM für indirekte Vergleiche, Patienten mit PD-L1 TPS von ≥ 50 %

Abbildung 4-50: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche, Patienten mit PD-L1 TPS von ≥ 50 %

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 4-95) 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 plattenepithelialem NSCLC ergab eine relevante Studie zu Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel sowie zwei relevante Studien zu Pembrolizumab-Monotherapie, die jeweils über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet waren (siehe Tabelle 4-98). 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 4-98). Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-98: 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 zbAM: PD-L1-Expression ≥ 50 %, Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. platinbasierte Chemotherapie				
KEYNOTE 407	ClinicalTrials.gov (89) EU Clinical Trials Register (90) ICTRP Search Portal (91, 92) PharmNet.Bund (93)	ja	ja	laufend
KEYNOTE-715	ClinicalTrials.gov (102) EU Clinical Trials Register (103) ICTRP Search Portal (104-109)	ja	ja	laufend

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 zbAM: PD-L1-Expression ≥ 50 %, Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. platinbasierte Chemotherapie				
	PharmNet.Bund (110)			
Studien mit der zVT: PD-L1-Expression ≥ 50 %, Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie				
KEYNOTE 024	ClinicalTrials.gov (111) EU Clinical Trials Register (112) PharmNet.Bund (113)	ja	ja	laufend
KEYNOTE 042	ClinicalTrials.gov (101) EU Clinical Trials Register (114) ICTRP Search Portal (115, 116)	ja	ja	laufend

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

ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-98 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 4-98 ist der 08./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 4.3.1.1.1, 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 Zwischenzeilen-überschriften 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 4-99: 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])**
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
PD-L1-Expression ≥ 50 %, Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. platinbasierte Chemotherapie						
KEY-NOTE 407	ja	ja	nein	ja (84, 94, 95)	ja (89-93)	ja (88)
PD-L1-Expression ≥ 50 %, Pembrolizumab-Monotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie						
KEY-NOTE 024	ja	ja	nein	ja (117)	ja (111-113)	ja (98-100)
KEY-NOTE 042	ja	ja	nein	ja (84, 118)	ja (101, 114-116)	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.

PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; nab: Nanoparticle bound

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 4-100: 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 407	Phase-III Randomisiert Aktivkontrolliert Weltweit Multizentrisch Doppelblind Cross-Over[a]	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialem NSCLC ohne vorangegangene systemische Chemotherapie	**Studienpopulation**: **(PD-L1 TPS ≥ 50 %)** Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel - N= 73 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel - N= 73 Davon relevante Teilpopulationen: **TPC Survey Population[b]** **(PD-L1 TPS ≥ 50 %)** Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel - N= 55 Carboplatin und entweder Paclitaxel	Screening: bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bis zum: - Kompletten Ansprechen - 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 - 35 Therapiezyklen erreicht wurden	125 Zentren in 17 Ländern: Australien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Thailand, Türkei, Ungarn, Vereinigte Staaten 08/2016 – laufend: Studienbeginn: 19.08.2016 Datenschnitt 03.04.2018	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
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche						
			oder nab-Paclitaxel - N= 53	- Administrative Gründe Patienten, für die ein Fortschreiten der Erkrankung dokumentiert wurde, werden entblindet und können mit Pembrolizumab-Monotherapie in einer Cross-Over 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.		
Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche						
KEYNOTE 024	Randomisiert Phase III Multizentrisch Offen Aktivkontrolliert	Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren	TPC Survey Population der Gesamtstudie[c, d]: Pembrolizumab (N=2) Platinbasierte	Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab oder Standard of Care bis zum: - Fortschreiten der	146 Zentren in 16 Ländern: Australien Österreich Belgien	Primärer Endpunkt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Sekundäre

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						
	Cross-Over[a]	Tumore eine positive PD-L1-Expression (TPS ≥ 50 %) und keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, ohne vorangegangene systemische Chemotherapie	Chemotherapie[d] (N=4)	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 Ereignissen von klinischem Interesse	Kanada Frankreich Deutschland Ungarn Irland Israel Italien Japan Niederlande Neuseeland Spanien Vereinigtes Königreich Vereinigte Staaten Beginn: 05.09.2014 1. Datenschnitt: 09.05.2016 2. Datenschnitt: 05.01.2017 Post-hoc Datenschnitt: 10.07.2017	Endpunkte: Gesamtüberleben, Objektive Ansprechrate (ORR), Krankheits-symptomatik, Gesundheits-bezogene Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse
KEYNOTE 042	Randomisiert Phase III Multizentrisch Offen Aktivkontrolliert	Erwachsene Patienten mit lokal-fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht-kleinzelligem	TPC Survey Population der Gesamtstudie[c]: Pembrolizumab (N=57) Platinbasierte	Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab oder platinbasierte Chemotherapie bis zum:	196 Zentren in 32 Ländern: Argentinien Brasilien Bulgarien	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Sekundäre Endpunkte: Überleben ohne Fortschreiten der

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						
		Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine positive PD-L1-Expression (TPS ≥ 1 %) und keine EGFR Mutation oder ALK Translokation aufweisen, ohne vorangegangene systemische Chemotherapie	Chemotherapie[e] (N=63)	- 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 Ereignissen von klinischem Interesse	Chile China Estland Guatemala Hongkong Japan Kanada Kolumbien Lettland Litauen Malaysia Mexiko Peru Philippinen Polen Portugal Rumänien Russland Südafrika Südkorea Schweden Schweiz Taiwan Thailand Tschechische Republik	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
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche						
					Türkei Ukraine Ungarn Vietnam Beginn: 21.10.2014 1. Datenschnitt: 26.02.2018 Finaler Datenschnitt (PFS): 04.09.2018	

a: 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 Leistunsstatus 0 oder 1, Patient erhielt keine andere Therapie außer der systemischen Chemotherapie im Rahmen der Studie, Patient erhielt keine palliative Strahlentherapie für mindestens 7 Tage vor der ersten Dosis nach dem Wechsel auf Pembrolizumab-Monotherapie, ausreichende Organfunktion und Laborwerte.

b: Für den Indirekten Vergleich wurde wegen der Vergleichbarkeit der Studien eine Teilpopulation der gesamten Studienpopulation der Studie KEYNOTE 407 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: Für den Indirekten Vergleich wurde wegen der Vergleichbarkeit der Studien eine Teilpopulation der gesamten Studienpopulation der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 betrachtet. Diese Teilpopulation basiert auf Patienten mit plattenepithelialer Histologie im metastasierenden Stadium und den vor Randomisierung gewählten Therapieoptionen Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel. 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.

d: 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. Für den Indirekten Vergleich wurden wegen der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators lediglich die Therapieoptionen Carboplatin + Paclitaxel berücksichtigt.

e: Im Rahmen der Studie KEYNOTE 042 wurde als Standard of Care Chemotherapie patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten

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						
Kombinationschemotherapien ausgewählt: Carboplatin + Pemetrexed und Carboplatin + Paclitaxel. Für den Indirekten Vergleich wurden wegen der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators lediglich die Therapieoptionen Carboplatin + Paclitaxel berücksichtigt.						

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; 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; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: Objektive Ansprechrate; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung; 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 4-101: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM für indirekte Vergleiche

Studie	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**	**Platinbasierte Chemotherapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
KEYNOTE 407	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel: - Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus - Carboplatin AUC6 (max. 900 mg) als 15- bis 60-minütige Infusion am 1. Tag eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen - Paclitaxel 200 mg/m^2 als 3-stündige Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen oder nab-Paclitaxel 100 mg/m^2 als 30-minütige i. v. Infusion alle am 1., 8. und 15. Tag eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen. 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	Placebo in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel: - Placebo Lösung als 30-minütige intravenöse Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus - Carboplatin AUC6 (max. 900 mg) als 15- bis 60-minütige Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus - Paclitaxel 200 mg/m^2 als 3-stündige Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen oder nab-Paclitaxel 100 mg/m^2 als 30-minütige i. v. Infusion am ersten, achten und 15. Tag eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen. 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	Begleitmedikationen, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind Nicht erlaubte Medikationen während des Screenings, der Behandlungs-, Cross-Over- oder Second course-phase: - Andere systemische Chemotherapie oder systemische biologische Therapien - Andere Chemo- oder Immun-therapien - Andere Prüfsubstanzen als Pembrolizumab - Strahlentherapie - Lebendimpfstoffe Kortikosteroide (> 7 Tage Behandlung) ausgenommen für die Behandlung von unerwünschten Ereignissen oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten Chemotherapien

	Schwangerschaft der Studienteilnehmerin, Noncompliance mit den Studiennotwendigkeiten oder aus administrativen Gründen.	Gründen.
AUC: Area Under the Curve; i. v.: Intravenös; nab: Nanoparticle bound		

Tabelle 4-102: 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 i. v. Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten	Platinbasierte Kombinationschemotherapie[a]: - Carboplatin als 30- bis 60-minütige i. v. Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus (Dosierung von AUC abhängig: 5 oder 6 mg/ml/min) - Paclitaxel 200 mg/m^2 als 3-stündige Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie erfolgte für 4 bis 6 Zyklen, bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität	Begleitmedikationen, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind Nicht erlaubte Medikationen während der Screening- und Behandlungs-phase: - Andere Immuntherapien als Pembrolizumab - Andere Chemotherapien - Operative Eingriffe zur Symptom- und Tumorkontrolle - Strahlentherapie - Lebendimpfstoffe - Kortikosteroide ausgenommen für die Behandlung von unerwünschten Ereignissen oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten platinbasierten Kombinationschemotherapie - Bisphosphonate oder anti-RANKL-Inhibitoren
KEYNOTE 042	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines	Platinbasierte Kombinationschemotherapie[b]: - Carboplatin als 30- bis 60-minütige i. v. Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus (Dosierung von AUC abhängig: 5 oder 6 mg/ml/min) - Paclitaxel 200 mg/m^2 als 3-stündige Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus	Begleitmedikationen, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind Nicht erlaubte Medikationen während der Screening- und Behandlungs-phase: - Andere Immuntherapien als Pembrolizumab - Andere Chemotherapien - Andere zu untersuchende Medikationen als

	vollständigen Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten	Behandlung mit platinbasierten Chemotherapien erfolgte für 4 bis maximal 6 Zyklen, bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität	Pembrolizumab - Operative Eingriffe zur Symptom- und Tumorkontrolle - Strahlentherapie - Lebendimpfstoffe - Kortikosteroide ausgenommen für die Behandlung von unerwünschten Ereignissen oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten platinbasierten Kombinationschemotherapie - Bisphosphonate oder anti-RANKL-Inhibitoren
a: Im Rahmen der Standard of Care Chemotherapie konnte in der Studie KEYNOTE 024 patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt werden: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel. Für den Indirekten Vergleich wurden wegen der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators lediglich die Therapieoptionen Carboplatin + Paclitaxel berücksichtigt. b: Im Rahmen der Standard of Care Chemotherapie konnte in der Studie KEYNOTE 042 patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt werden: Carboplatin + Pemetrexed und Carboplatin + Paclitaxel. Für den Indirekten Vergleich wurden wegen der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators lediglich die Therapieoptionen Carboplatin + Paclitaxel berücksichtigt. AUC: Area Under the curve; RANKL: Receptor Activator of NF-κB Ligand			

Die Wahl der Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne Treibermutationen oder unbekanntem Mutationsstatus im Stadium IV wird sowohl von der S3-Leitlinie als auch anderer nationaler 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 3C).

Die im Rahmen der Nutzenbewertung für diese Patientenpopulation eingeschlossenen Studien zum zbAM (KEYNOTE 407) 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 Tabelle 4-103, Tabelle 4-104 und Tabelle 4-105 genannten Gründe für die Therapierationale in der Studie KEYNOTE 407, 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 AM-RL Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel als Off-label eingesetzt hat, werden der hier definierten TPC Survey Population zugeordnet. Eine Einteilung der Antwortkategorien erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben Kriterien (78-81).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein indirekter Vergleich durchgeführt. Für diesen indirekten Vergleich wurde der Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 407 als Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) definiert. Entsprechend wurde die TPC Survey Population auf Patienten eingeschränkt, die mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel behandelt wurden.

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 407 Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Studie: KN407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]** **N (%)[c]**	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** **N (%)[c]**	**Gesamt** **N (%)[c]**
Patienten in Population	**73**	**73**	**146**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden	**73 (100,0)**	**73 (100,0)**	**146 (100,0)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden mit ausgefülltem Fragebogen	**62 (84,9)**	**69 (94,5)**	**131 (89,7)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden und die für die TPC Survey Population geeignet waren[d]	**55 (75,3)**	**53 (72,6)**	**108 (74,0)**
Positives Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Carboplatin im Vergleich zu Cisplatin	22 (30,1)	19 (26,0)	41 (28,1)
Sicherheitsprofil zugunsten von Carboplatin	17 (23,3)	20 (27,4)	37 (25,3)
Prä-existierende Neuropathie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Beeinträchtigung des Hörens	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorbelastet durch Übelkeit und Erbrechen	3 (4,1)	3 (4,1)	6 (4,1)
Niereninsuffizienz	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (0,7)
Herzversagen	1 (1,4)	1 (1,4)	2 (1,4)
Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Carboplatin	13 (17,8)	11 (15,1)	24 (16,4)
Sicherheitsbedenken von Cisplatin	5 (6,8)	4 (5,5)	9 (6,2)
Wirksamkeitsbedenken von Cisplatin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Behandlung in Deutschland zugelassen	22 (30,1)	25 (34,2)	47 (32,2)
Andere Gründe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
In TPC Survey Population eingeschlossene Patienten	**55 (75,3)**	**53 (72,6)**	**108 (74,0)**

Studie: KN407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]** N (%)[c]	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N (%)[c]	**Gesamt** N (%)[c]

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel.
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.

Nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Studie: KN024[a]	**Pembrolizumab Monotherapie** N (%)[c]	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N (%)[c]	**Gesamt** N (%)[c]
Patienten in Population	**5**	**5**	**10**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Cisplatin zugewiesen wurden	**n.a.**	**n.a.**	**n.a.**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden	**5 (100,0)**	**5 (100,0)**	**10 (100,0)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden mit ausgefülltem Fragebogen	**5 (100,0)**	**5 (100,0)**	**10 (100,0)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden und die für die TPC Survey Population geeignet waren[d]	2 (40,0)	4 (80,0)	6 (60,0)
Nutzen-Risiko-Profil	1 (50,0)	2 (50,0)	3 (50,0)
Herzversagen	0	1 (25,0)	1 (16,7)
Beeinträchtigung des Hörens	0	1 (25,0)	1 (16,7)
Vorbelastet durch Übelkeit und Erbrechen	1 (50,0)	0	1 (16,7)
Andere Gründe	1 (50,0)	0	1 (16,7)
In TPC Survey Population eingeschlossene Patienten	**2 (40,0)**	**4 (80,0)**	**6 (60,0)**

a: Datenschnitt: 09.05.2016
b: Platinbasierte Chemotherapie Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: Intention to Treat; Patienten mit plattenepithelialer Histologie und vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel 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.

n.a.: Nicht anwendbar; TPC: Treatment of Physician's Choice

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Befragung zur Therapierationale von Carboplatin-basierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 042 Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Studie KEYNOTE 042[a]	**Pembrolizumab Monotherapie N (%)[c]**	**Platinbasierte Chemotherapie[b] N (%)[c]**	**Gesamt N (%)[c]**
Patienten in Population	**89**	**92**	**181**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden	**89 (100,0)**	**92 (100,0)**	**181 (100,0)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden mit ausgefülltem Fragebogen	**83 (93,3)**	**89 (96,7)**	**172 (95,0)**
Patienten die vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurden und die für die TPC Survey Population geeignet waren[d]	**57 (68,7)**	**63 (70,8)**	**120 (69,8)**
Positives Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Carboplatin im Vergleich zu Cisplatin	24 (42,1)	27 (42,9)	51 (42,5)
Sicherheitsprofil zugunsten von Carboplatin	33 (57,9)	32 (50,8)	65 (54,2)
Prä-existierende Neuropathie	1 (1,8)	1 (1,6)	2 (1,7)
Beeinträchtigung des Hörens	2 (3,5)	0 (0,0)	2 (1,7)
Vorbelastet durch Übelkeit und Erbrechen	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (0,8)
Niereninsuffizienz	2 (3,5)	2 (3,2)	4 (3,3)
Herzversagen	3 (5,3)	5 (7,9)	8 (6,7)
Nutzen-Risiko-Profil	10 (17,5)	13 (20,6)	23 (19,2)
Sicherheitsbedenken von Cisplatin	4 (7,0)	5 (7,9)	9 (7,5)
Wirksamkeitsbedenken von Cisplatin	1 (1,8)	1 (1,6)	2 (1,7)
Andere Gründe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Subjects included in TPC population	**57 (64,0)**	**63 (68,5)**	**120 (66,3)**

a: Datenschnitt: 26.02.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: Intention to Treat; PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV, plattenepitheliale Histologie und vor Randomisierung einer Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel 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

Nur eine geringe Anzahl der Patienten aus der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 024 war für den indirekten Vergleich geeignet: zwei Patienten aus dem Pembrolizumab-Monotherapie-Arm und vier Patienten aus dem platinbasierten Chemotherapie-Arm die mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden. Das Einbeziehen dieser sechs Patienten in den indirekten Vergleich hätte lediglich zu einer geringen Zunahme der Stichprobengröße von 5 % auf zVT-Seite des indirekten Vergleichs geführt (120 Patienten für den indirekten Vergleich aus der Studie KEYNOTE 042 + sechs Patienten aus der Studie KEYNOTE 024). Generell ist daher davon auszugehen, dass aufgrund der geringen Patientenzahlen mit einer großen Unsicherheit und daraus resultierenden erhöhten Heterogenität bei Einschluss der Studie KEYNOTE 024 in den indirekten Vergleich zu rechnen gewesen wäre. Entsprechend wurde auf das Einbeziehen der sechs Patienten aus der Studie KEYNOTE 024 in den indirekten Vergleich verzichtet. Die Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % beruht auf dem

indirekten Vergleich der primären Datenschnitte der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042. Die Ergebnisse der KEYNOTE 024 befinden sich im Anhang 4-G.

Neben den Patienten, die vor Randomisierung einer Carboplatin und Paclitaxel Therapie in der Studie KEYNOTE 407 mit dem zbAM zugeordnet wurden, werden für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel nur Patienten eingeschlossen, die entsprechend den Vorgaben der AM-RL begründet einer Carboplatin-basierten Chemotherapie zugeordnet wurden. Aus 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 Anlaysen 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 mitPD-L1 TPS ≥ 50 %

TPC Survey Population der Studie KEYNOTE 407

Tabelle 4-106: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 407 mit dem zbAM

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c]=55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c]=53
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	65,3 (8,2)	65,2 (8,6)
Median [Min; Max]	66,0 [42,0; 82,0]	66,0 [38,0; 82,0]
Geschlecht, n (%)		
Männlich	43 (78,2)	42 (79,2)
Weiblich	12 (21,8)	11 (20,8)
Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten)		
Mittelwert (SD)	5,1 (10,3)	6,9 (14,0)
Median [Min; Max]	1,4 [0,2; 50,2]	1,6 [0,2; 62,5]
Region, n (%)		
EU	19 (34,5)	23 (43,4)
Nicht-EU	36 (65,5)	30 (56,6)
Region, n (%)		
Ostasien	11 (20,0)	9 (17,0)
Nicht-Ostasien	44 (80,0)	44 (83,0)
Hautfarbe, n (%)		
eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)	1 (1,9)
Asiaten	11 (20,0)	9 (17,0)
Schwarz oder Afroamerikaner	0 (0,0)	0 (0,0)
eingeborene Hawaiianer oder Ureinwohner der pazifischen Inseln	0 (0,0)	0 (0,0)
Weiß	44 (80,0)	43 (81,1)
Raucherstatus, n (%)		
Nie-Raucher	6 (10,9)	7 (13,2)
Ehemalig	33 (60,0)	38 (71,7)
Aktiv	16 (29,1)	8 (15,1)
ECOG-Leistungsstatus, n(%)		
0	9 (16,4)	16 (30,2)
1	46 (83,6)	37 (69,8)
Krankheitsstadium, n(%)		
IV	55 (100,0)	53 (100,0)
Tumorgröße zu Studienbeginn		
Patienten mit Daten	54	53
Mittelwert (SD)	113,4 (85,7)	111,3 (69,8)
Median [Min; Max]	85,4 [23,8; 424,3]	90,6 [10,3; 275,9]
Hirnmetastasen, n(%)		
Ja	6 (10,9)	6 (11,3)
Nein	49 (89,1)	47 (88,7)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c]=55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c]=53
Histologie, n(%)		
Plattenepithelial	53 (96,4)	52 (98,1)
Adenosquamös	2 (3,6)	1 (1,9)
Vorherige systemische adjuvante/neo-adjuvante Therapie		
Ja	2 (3,6)	1 (1,9)
Nein	53 (96,4)	52 (98,1)
Taxan-Chemotherapie, n(%)		
Carboplatin + Paclitaxel	33 (60,0)	28 (52,8)
Carboplatin + nab-Paclitaxel	22 (40,0)	25 (47,2)

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

TPC Survey Population der Studie KEYNOTE 042

Tabelle 4-107: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042 mit Pembrolizumab-Monotherapie für den Indirekten Vergleich

Charakteristikum	**Studie: KEYNOTE 042[a]**	
	Pembrolizumab Monotherapie N[c]=57	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c]=63
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	64,4 (9,0)	62,6 (8,1)
Median [Min; Max]	66,0 [45,0; 89,0]	64,0 [41,0; 81,0]
Geschlecht, n (%)		
Männlich	46 (80,7)	50 (79,4)
Weiblich	11 (19,3)	13 (20,6)
Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten)		
Mittelwert (SD)	2,2 (3,0)	3,3 (6,0)
Median [Min; Max]	1,4 [0,5; 20,5]	1,3 [0,5; 39,3]
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	42 (73,7)	47 (74,6)
Nicht-Weiß	15 (26,3)	16 (25,4)
Region, n (%)		
Ostasien	13 (22,8)	14 (22,2)
Nicht-Ostasien	44 (77,2)	49 (77,8)
Region, n (%)		
EU	20 (35,1)	12 (19,0)
Nicht-EU	37 (64,9)	51 (81,0)
Raucherstatus, n (%)		
Aktiv	17 (29,8)	20 (31,7)
Ehemalig	33 (57,9)	35 (55,6)
Nie	7 (12,3)	8 (12,7)
ECOG-Leistungsstatus, n(%)		
0	14 (24,6)	15 (23,8)
1	43 (75,4)	48 (76,2)
Tumorgröße zu Studienbeginn (in mm)		
Mittelwert (SD)	118,4 (57,1)	133,8 (69,5)
Median [Min; Max]	106,4 [29,9; 241,4]	119,8 [19,2; 394,3]
Hirnmetastasen, n(%)		
Ja	2 (3,5)	2 (3,2)
Nein	55 (96,5)	61 (96,8)
Histologie, n(%)		
Plattenepithelial	57 (100,0)	63 (100,0)
Adjuvante Vortherapie		
Ja	1 (1,8)	1 (1,6)
Nein	56 (98,2)	62 (98,4)
Neo-adjuvante Vortherapie		
Ja	0 (0,0)	1 (1,6)
Nein	57 (100,0)	62 (98,4)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 042[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[c]=57	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c]=63

a: Datenschnitt: 26.02.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: Intention to Treat, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, plattenepitheliale Histologie im Stadium IV und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel Therapie

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

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.

Studienziele

Primäre Ziele der Studie KEYNOTE 407 waren die Bewertungen des Gesamtüberlebens, sowie des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der platinbasierten Chemotherapie aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei nicht-vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit plattenepithelialen NSCLC.

Primäres Ziel der Studie KEYNOTE 042 war die Bewertung des Gesamtüberlebens von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie bestehend aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Pemetrexed bei nicht-vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit NSCLC die PD-L1 exprimieren (PD-L1 TPS ≥ 1 %).

Studiendesign und Interventionen

Bei der Studie KEYNOTE 407 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie der Phase-III, die die Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der platinbasierten Chemotherapie aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei nicht-vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit plattenepithelialen NSCLC untersucht. Für den indirekten Vergleich wurden die Patienten selektiert, die vor Randomisierung durch den Prüfarzt für eine Therapie mit Carboplatin und nab-Paclitaxel oder Carboplatin und Paclitaxel ausgewählt wurden. Für die Studie liegen zudem die Daten der zulassungsrelevanten TPC Survey Population vor. Die Studie KEYNOTE 042 ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC in der Erstlinienbehandlung, deren Tumore PD-L1 exprimieren (TPS ≥ 1 %) und keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen aufweisen. Für den indirekten Vergleich wurden Patienten im metastasierenden Stadium der Erkrankung, mit plattenepithelialer Tumorhistologie und PD-L1 TPS ≥ 50 % betrachtet und

zudem diejenigen Patienten selektiert, die vor Randomisierung durch den Prüfarzt für eine Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel ausgewählt wurden. Für beide Studien liegen zudem die Daten der zulassungsrelevanten TPC Survey Population vor.

In der Studie KEYNOTE 407 erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach der PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. TPS ≥ 1 %), der Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und der Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) im Verhältnis 1:1 in die zwei Studienarme: Pembrolizumab 200 mg als i. v. Infusion am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (N=55 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) oder Placebo als i. v. Infusion am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (N=53 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %). Die Chemotherapie in beiden Behandlungsarmen bestand aus folgenden Präparaten:

- Carboplatin AUC6 (max. 900 mg) als 15- bis 60-minütige Infusion am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus für 4 Zyklen

  UND ENTWEDER

- Paclitaxel 200 mg/m^2 als 3-stündige Infusion am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus für 4 Zyklen

  ODER

- nab-Paclitaxel 100 mg/m^2 als 30-minütige i. v. Infusion am ersten, achten und 15. Tag eines dreiwöchigen Zyklus für 4 Zyklen.

In der Studie KEYNOTE 042 erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach ECOG-Leistungsstaus (0 vs. 1), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel), Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1-Expression (TPS ≥ 50 % vs. TPS1 < 50 %) in die zwei Studienarme: Pembrolizumab 200 mg am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus (N=57 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, plattenepitheliale Histologie, Stadium IV) oder platinbasierte Chemotherapie (N=63 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, plattenepitheliale Histologie, Stadium IV) am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus. Als platinbasierte Chemotherapie standen zwei verschiedene platinbasierte Kombinationschemotherapien zur Auswahl:

- Carboplatin AUC5 oder AUC6 am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus

  UND ENTWEDER

- Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus

  ODER

- Paclitaxel 200 mg/m² am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus

In beiden Studien erfolgte die Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo über 35 Anwendungen (Zyklen) oder bis eines der Abbruchkriterien eintrat: bestätigte Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1), inakzeptable unerwünschte Ereignisse, das zeitgleiche Auftreten einer Erkrankung, die die Gabe der Studienmedikation verhinderte, Entscheidung des Prüfarztes oder Entscheidung des Patienten die Studie abzubrechen, Schwangerschaft der Patientin, Noncompliance mit der Studienmedikation oder den Studienerfordernissen oder administrative Gründe, die zum Ausscheiden des Patienten aus der Studie führten.

Die Behandlung mit Carboplatin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel bzw. Carboplatin und Paclitaxel erfolgte in der Studie KEYNOTE 407 für vier Zyklen und in der Studie KEYNOTE 042 für vier bis maximal sechs Zyklen oder bis eines der Abbruchkriterien eintrat. Mit bestätigter Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) wurden Patient und Prüfarzt in der Studie KEYNOTE 407 entblindet. Patienten im Chemotherapie-Arm konnten dann in der Studie KEYNOTE 407 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. In der Studie KEYNOTE 042 war laut Prüfplan kein Cross-Over vorgesehen, jedoch wurde auch in der Studie KEYNOTE 042 ein Cross-Over von Patienten aus dem Chemotherapie-Arm auf einen Checkpoint Inhibitor durchgeführt.

Datenschnitte

Für die Studie KEYNOTE 407 liegen die vollständigen Ergebnisse aus dem präspezifizierten Datenschnitt 03.04.2018 (Interimanalyse 2) 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 (94). Somit kann in der vorliegenden Nutzenbewertung auf Basis dieses Datenschnitts eine robuste Aussage für den Endpunkt Gesamtüberleben getroffen werden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit in der Studie KEYNOTE 407 (Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes oder des Datenschnitts) der Patienten bei 8,2 Monaten (SD: 3,9 Monate; Median 8,1 Monate, KI [0,4; 14,7]) im Pembrolizumab-Arm und bei 6,8 Monaten (SD: 4,5 Monate; Median 6,8 Monate, KI [0,1; 18,4]) im Chemotherapie-Arm.

Für die Studie KEYNOTE 042 werden die Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnitts vom 26.02.2018 (Interimanalyse 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 04.09.2018 dargestellt, um eine Beurteilung der Konsistenz der Ergebnisse über die Datenschnitte und somit über die Zeit hinweg zu ermöglichen (siehe Anhang 4-G). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit in der Studie KEYNOTE 042 (Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes oder des Datenschnitts) der Patienten bei 13,4 Monaten (SD: 9,2 Monate; Median 13,6 Monate, KI [0,3; 34,7]) im Pembrolizumab-Arm und bei 10,7 Monaten (SD: 6,9 Monate; Median 9,0 Monate, KI [0,2; 29,9]) im Chemotherapie-Arm.

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie KEYNOTE 407 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

In der Studie KEYNOTE 042 wurden folgende patientenrelevante Endpunkte untersucht:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
  - Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung
- Unerwünschte Ereignisse

Zusätzlich wurde für beide Studien der patientenrelevante Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod untersucht.

Eine vollständige Auflistung aller in den Studien untersuchten Endpunkte findet sich in Anhang 4-E.

Patientenpopulationen

In der Studie KEYNOTE 407 wurden insgesamt 108 Patienten in die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % eingeschlossen, die nach Befragung der Prüfärzte geeignet für den Einschluss in die TPC Survey Population der Studie KEYNOTE 407 waren, und im Verhältnis 1:1 randomisiert. Hiervon wurden 55 Patienten in den Arm, der eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel erhielt, und 53 Patienten in den platinbasierten Chemotherapie-Arm randomisiert. Von den 55 Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel erhielten alle Patienten tatsächlich die Studienmedikation und wurden daher in die ASaT-Population eingeschlossen. Unter platinbasierter Chemotherapie gingen ebenfalls alle randomisierten Patienten in der ASaT-Population mit ein. In der Studie KEYNOTE 042 wurden 120 Patienten mit plattenepithelialer Histologie in die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % und nach Befragung der Prüfärzte geeignet für den Einschluss in die TPC Survey Population der Studie KEYNOTE 042 im Verhältnis 1:1 randomisiert, davon 57 Patienten in die Gruppe, die eine Monotherapie mit Pembrolizumab erhielten, und 63 Patienten in den platinbasierten Chemotherapie-Arm. Von den 57 Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie erhielten alle Patienten tatsächlich die Studienmedikation und wurden daher in die ASaT-Population eingeschlossen.

Alle Patienten beider Studien die für den indirekten Vergleich berücksichtigt wurden befanden sich gemäß TNM-Klassifikation/UICC-Kriterien (7. Auflage) metastasierten Stadium IV der Erkrankung.

Für den indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 wurde der Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) für herangezogen. 60 % der Patienten der TPC Survey Population der Studie KEYNOTE 407 aus dem Pembrolizumab-Kombinationsarm erhielten Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu 53 % aus dem Vergleichsarm. Entsprechend wurden 40 % der Patienten aus dem Pembrolizumab-Kombinationsarm und 44 % der Patienten aus dem Vergleichsarm einer Carboplatin und nab-Paclitaxel Therapie zugewiesen. In der betrachteten Population der Studie KEYNOTE 042 erhielten 100 % der Patienten im Vergleichsarm eine Carboplatin und Paclitaxel Therapie.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der beiden Studien waren in Bezug auf die wesentlichen Merkmale identisch. Eine vollständige Aufstellung der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Anhang 4-E.

Die Geschlechter- und Altersverteilung beider Studien war vergleichbar. In der Studie KEYNOTE 407 waren 21,8 % der Patienten im Pembrolizumab in Kombination mit

Carboplatin und entweder Paclitaxel Arm weiblich, im Vergleich zu 20,8 % aus dem Chemotherapie-Arm. Dagegen lag der Männeranteil bei 78,2 % bei den Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und bei 79,2 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm. Das mittlere Alter der Patienten betrug 65,3 Jahre in der Gruppe, die eine Pembrolizumab-Therapie in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel erhielten, und 65,2 Jahre im platinbasierten Chemotherapie-Arm. In der Studie KEYNOTE 042 waren 19,3 % der Patienten im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm weiblich, in der Gruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren es 20,6 %. Der Männeranteil lag bei 80,7 % bei den Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie und bei 79,4 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm. Das mittlere Alter der Patienten betrug 64,4 Jahre in der Gruppe die Pembrolizumab-Monotherapie erhielten, und 62,6 Jahre im platinbasierten Chemotherapie-Arm.

In beiden Studien wurde nach Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) stratifiziert. In der Studie KEYNOTE 407 wurden 81 % der Patienten außerhalb von Ostasien rekrutiert, im Vergleich zu 78 % in der Studie KEYNOTE 042. In der Studie KEYNOTE 407 wurden 39 % der Patienten in der EU rekrutiert, im Vergleich zu 27 % in der Studie KEYNOTE 042.

Auch das Merkmal Ethnie war vergleichbar mit 81 % Patienten weißer Hautfarbe in der Studie KEYNOTE 407 und 74 % in der Studie KEYNOTE 042.

In der Studie KEYNOTE 407 war die Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung bis zum Einschluss in die Studie der Patienten mit 6 Monaten fast doppelt so lang wie in der Studie KEYNOTE 042 (2,8 Monate).

Der Raucherstatus der Patienten war innerhalb der Studien und zwischen den Studien vergleichbar: in der Studie KEYNOTE 407 waren 22 % aktive Raucher, 66 % ehemalige Raucher und 12 % Nie-Raucher, in der Studie 042 waren dies 31 % aktive Raucher, 57 % ehemalige Raucher, 13 % Nie-Raucher.

Beim ECOG Leistungsstatus gib es leichte Abweichungen in der Studie KEYNOTE 407. 16,4 % im Pembrolizumab Arm wiesen einen ECOG Leistungsstatus 0 auf im Vergleich zu 30,2 % im Chemotherapie-Arm. Entsprechend wiesen in der Studie KEYNOTE 407 83,6 % bzw. 69,8 % der Patienten mit einen ECOG Leistungsstatus von 1 auf. In der Studie KEYNOTE 042 war die Verteilung wie folgt: 24,6 % im Pembrolizumab und 23,8 % im Chemotherapie-Arm mit ECOG Leistungsstatus 0 und 75,4 % im Pembrolizumab-Arm, sowie 76,2 % im Chemotherapie-Arm mit ECOG Leistungsstatus Status 1.

Bezüglich des Merkmals vorangegangene (neo)-adjuvante Therapie waren beide Studien nahezu identisch. Eine vorhergehende adjuvante/neo-adjuvante Therapie hatten in der Studie KEYNOTE 407 3,6 % der Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und 1,9 % der Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm erhalten. In der Studie KEYNOTE 042 waren es 0 % der Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie und 1,6 % der Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm.

Auch die Tumorgröße zu Baseline (KEYNOTE 407 Mittelwert 112 mm vs. KEYNOTE 042 Mittelwert 126 mm) und die Anzahl von Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline (KEYNOTE 407 11 % vs. KEYNOTE 042 3 %) war vergleichbar.

Vergleichbarkeit der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 für den indirekten Vergleich

Behandlung (Brückenkomparator)

Beide Studien sind in Bezug auf den Brückenkomparator (Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) vergleichbar. Die Kombinationstherapie aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel wurde in beiden Studien in der gleichen Dosierung verabreicht. Die Dosierung und Applikationsintervalle der einzelnen Wirkstoffe in die Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 erfolgten gemäß den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformationen und im Einklang der AM-RL zur Off-Label-Anwendung von Carboplatin (1-6) und waren vergleichbar.

Datenschnitte

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit in der Studie KEYNOTE 407 (Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes oder des Datenschnitts) der Patienten bei 8,2 Monaten (SD: 3,9 Monate; Median 8,1 Monate, KI [0,4; 14,7]) im Pembrolizumab-Arm und bei 6,8 Monaten (SD: 4,5 Monate; Median 6,8 Monate, KI [0,1; 18,4]) im Chemotherapie-Arm.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit in der Studie KEYNOTE 042 (Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes oder des Datenschnitts) der Patienten bei 13,4 Monaten (SD: 9,2 Monate; Median 13,6 Monate, KI [0,3; 34,7]) im Pembrolizumab-Arm und bei 10,7 Monaten (SD: 6,9 Monate; Median 9,0 Monate, KI [0,2; 29,9]) im Chemotherapie-Arm.

Patientenrelevante Endpunkte

Für folgende patientenrelevanten Endpunkte aus den beiden Studien werden Analysen des indirekten Vergleiches durchgeführt und für die Zusatznutzenableitung herangezogen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
  - Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung
- Morbidität
  - Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod
- Unerwünschte Ereignisse

Patientenpopulation

Die betrachteten Patientenpopulationen beider Studien waren im Hinblick auf den Großteil der Patientencharakteristika nahezu identisch.

Lediglich für die zwei Charakteristika Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung bis zum Einschluss in die Studie und Region konnten kleinere Abweichungen beobachtet werden. Die Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung bis zum Einschluss in die Studie der Patienten war in der Studie KEYNOTE 407 mit 6 Monaten fast doppelt so lang wie in der Studie KEYNOTE 042 (2,8 Monate). Beim Merkmal Region zeigt sich ein leichter Unterschied beim Anteil der Patienten die in der EU rekrutiert wurden, In der Studie KEYNOTE 407 lag der Anteil bei 39 % im Vergleich zu 27 % in der Studie KEYNOTE 042.

Versorgungskontext

Beide RCT waren multizentrische, internationale Studien. In der Studie KEYNOTE 407 waren Zentren aus Deutschland an der Studie beteiligt und es wurden 39 % der Patienten in der EU rekrutiert. In der Studie KEYNOTE 042 waren keine Zentren aus Deutschland an der Studie beteiligt, jedoch 27 % aller Patienten in der EU rekrutiert. Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 042 sind aufgrund der Beteiligung von Zentren in u.a. Kanada, der Schweiz und der Tschechischen Republik auch für Deutschland repräsentativ.

Die regionale Übertragbarkeit der Ergebnisse der Einzelstudien und des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gewährleistet.

Fazit

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein methodisch adäquat durchgeführter adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über einen geeigneten Brückenkomparator vorliegt. Die beiden zugrundeliegenden randomisierten klinischen Studien weisen eine hinreichende Vergleichbarkeit in ihren strukturellen Merkmalen auf. Der vorgelegte indirekte Vergleich eignet sich somit für Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 %.

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 4-108: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Population mit einem TPS ≥ 50 %) – RCT (für das zbAM 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 407	ja	ja	ja	ja	ja	ja[a]	niedrig
KEYNOTE 042	ja	ja	nein	nein	ja	ja[b]	niedrig

a: Aus der Studie KEYNOTE 407 wurde 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 042 wurden für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Plattenepithelkarzinom sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel durch den Prüfarzt festgelegt wurde, 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 407

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 407 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. Der Prüfarzt dokumentierte bereits vor Randomisierung die Wahl der Taxanoption, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel. Die Rationale für die Behandlung mit einer Carboplatin-basierten Kombinationschemotherapie wurde im Rahmen einer Prüfarztbefragung (TPC) vor Randomisierung erhoben. Somit begrenzen sich die in diesem Nutzendossier präsentierten Ergebnisse auf die jeweilige TPC Survey Population. 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.

Die nachfolgende Abbildung 4-51 beschreibt den Therapiewechsel aus dem platinbasierten Chemotherapie-Arm zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 407 bei Patienten mit eine PD-L1 TPS ≥ 50 % im Zeitverlauf der Studie. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (03.04.2018) haben in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 13 Patienten (24,5 %) 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: 03APR2018

Abbildung 4-51: Zeit bis zum Therapiewechsel vom Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 407, TPC Survey Population PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 03.04.2018)

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 von 1:1 einem Behandlungsarm zugeordnet. Die Rationale für die Behandlung mit einer Carboplatin-basierten Kombinationschemotherapie wurde im Rahmen einer Prüfarztbefragung (TPC) vor Randomisierung erhoben. Somit begrenzen sich die in diesem Nutzendossier präsentierten Ergebnisse auf die jeweilige TPC Survey Population. In dieser offenen Studie waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Bei bestätigter Krankheitsprogression und entsprechender Eignung wurde ein Therapiewechsel nach Ermessen des Prüfarztes auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab durchgeführt (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

Die nachfolgende Abbildung 4-52 beschreibt den Therapiewechsel aus dem platinbasierten Chemotherapie-Arm zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 042 bei Patienten mit eine PD-L1 TPS ≥ 50 % im Zeitverlauf der Studie. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (26.02.2018) haben in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 7 Patienten (11,1 %) 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.

Abbildung 4-52: Zeit bis zum Therapiewechsel vom Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 042, TPC Survey Population PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 26.02.2018)

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 4-109: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
KEYNOTE 407	Ja	Ja	Ja	Ja
KEYNOTE 042	Ja	Ja[a]	Nein	Ja
a: ausschließlich 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 4-110 Übersicht der ausgewerteten Endpunkte der Kategorie Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT

Endpunktkategorie Gesamtüberleben	**Gesamtüberleben**	**Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung**
KEYNOTE 407	Tabelle 4-114	Tabelle 4-117
KEYNOTE 042	Tabelle 4-115	Tabelle 4-118
ITC (KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042)	Tabelle 4-116	Tabelle 4-119
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 4-111: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**Vergleichstherapie**
1	KEYNOTE 407	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel	Platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel)
3	KEYNOTE 042	Pembrolizumab-Monotherapie	Platinbasierte Chemotherapie[a]
a: Folgende platinbasierte Chemotherapien standen in der Studie KEYNOTE 042 als Option zur Verfügung: Carboplatin + Pemetrexed und Carboplatin + Paclitaxel. Um eine Vergleichbarkeit des Brückenkomparators für den indirekten Vergleich herzustellen, sind aus diesen Kombinationschemotherapien jedoch nur die Kombinationen aus Carboplatin + Paclitaxel für den indirekten Vergleich betrachtet worden. Nab: Nanoparticle bound			

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-53: Evidenznetzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und Pembrolizumab-Monotherapie
Nab: Nanoparticle bound
Quelle: eigene Darstellung

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

Tabelle 4-112: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 407	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum 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. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 03.04.2018 noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Patienten, die aus dem Kontrollarm (platinbasierte Chemotherapie) auf eine Pembrolizumab-Monotherapie wechselten, wurden zum Zeitpunkt des Therapiewechsels 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 zum Gesamtüberleben wird der Wirksamkeitsendpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung im Rahmen der Mortalität ergänzend dargestellt. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer 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 ITT-Population.
KEYNOTE 042	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum 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. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 26.02.2018 noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Patienten, die aus dem Kontrollarm (platinbasierte Chemotherapie) auf eine Pembrolizumab-Monotherapie wechselten, wurden zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle 3 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 zum Gesamtüberleben wird der Wirksamkeitsendpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung im Rahmen der Mortalität ergänzend dargestellt. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer 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 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 4-113: 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 407	niedrig	ja	ja	ja	ja[a]	niedrig
KEYNOTE 042	niedrig	nein	ja	ja	ja[b]	niedrig

a: Aus der Studie KEYNOTE 407 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 042 wurden für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Plattenepithelkarzinom, einer Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % im metastasierenden Stadium der Erkrankung, sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel 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.

ITT: Intention to Treat; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

KEYNOTE 407

Die Studie KEYNOTE 407 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie. 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. Für den indirekten Vergleich wird die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % dargestellt, basierend auf der TPC Survey Population. Die Entscheidung der Prüfärzte wurde vor Randomisierung abgefragt, sodass 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 der Studie KEYNOTE 407 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 407 (03.04.2018) in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % vom platinbasierten Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechselten, lag bei 24,5 % (n = 13) und beeinflusst somit die Effektschätzer des Endpunkts Gesamtüberleben. Die Möglichkeit des Therapiewechsels führt zu einer Unterschätzung des Therapieeffekts von Pembrolizumab in Kombination mit 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.

KEYNOTE 042

Die Studie KEYNOTE 042 ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Zulassungsstudie. 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 PD-L1 TPS ≥ 50 % im metastasierenden Stadium und mit einem Plattenepithelkarzinom betrachtet, basierend auf der TPC Survey Population. Die Entscheidung der Prüfärzte wurde vor Randomisierung abgefragt, sodass 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 der Studie 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 eine Monotherapie mit Pembrolizumab möglich. Der Anteil an Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Studie KEYNOTE 042 (26.02.2018) in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) vom platinbasierten Chemotherapie-Arm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechselten, lag bei 11,1 % (n = 7) und beeinflusst somit die Effektschätzer des Endpunkts Gesamtüberleben. Die Möglichkeit des Therapiewechsels führt zu einer Unterschätzung des Therapieeffekts von Pembrolizumab-Monotherapie. Der Einfluss des Therapiewechsels wird durch Sensitivitätsanalysen untersucht. Somit wird aufgrund der Verwendung geeigneter Methoden zur Adjustierung des Effektschätzers das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet und die Ergebnissicherheit bzgl. des Zusatznutzens unterliegt keiner Einschränkung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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

Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 407[a]	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie	
	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]	55	21 (38,2)	12,9 [8,3; -]	53	25 (47,2)	8,6 [6,2; -]	0,64 [0,36; 1,16]	0,141
Gesamtüberleben - Adjustierung für Therapiewechsel: 2-stufiges Verfahren[h]	55	21 (38,2)	12,9 [8,3; -]	53	25 (47,2)	7,4 [5,5; -]	0,58 [0,28; 1,20]	0,141
Gesamtüberleben - RPSFT[i] Adjustierung nach Therapiewechsel[i]	55	21 (38,2)	12,9 [8,3; -]	53	25 (47,2)	8,6 [6,0; -]	0,61 [0,32; 1,18]	0,141

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population, 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-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1%), Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)
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; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death 1-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 407 zeigt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein HR von 0,64 zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie alleine (Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC. Dieses Ergebnis ist statistisch nicht signifikant bei $\alpha = 5\,\%$ (HR: 0,64; 95 % KI: [0,36; 1,16]; p = 0,141) (Tabelle 4-114, Abbildung 4-54). Dies entspricht einer Verringerung des Risikos zu versterben für die Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und

entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel um 36 %. Die mediane Überlebenszeit liegt zum Zeitpunkt des Datenschnittes für Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei 12,9 Monaten und liegt im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 8,6 Monaten. Die Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens betrug durchschnittlich 8,2 Monate (SD: 3,8; Median: 8,3 Monate) unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und 5,7 Monate (SD: 3,9; Median: 5,5 Monate) unter platinbasierter Chemotherapie. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der ITT-Analyse und zeigen die Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Abbildung 4-54: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 03.04.2018)

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

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 042 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

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]	57	35 (61,4)	15,1 [8,2; 23,3]	63	50 (79,4)	9,0 [7,0; 11,3]	0,60 [0,39; 0,94]	0,026
Gesamtüberleben - Adjustierung für Therapiewechsel: 2-stufiges Verfahren[h]	57	35 (61,4)	15,1 [8,2; 23,3]	63	50 (79,4)	9,0 [6,9; 11,3]	0,56 [0,33; 0,93]	0,026
Gesamtüberleben - RPSFT[i] Adjustierung nach Therapiewechsel[i]	57	35 (61,4)	15,1 [8,2; 23,3]	63	50 (79,4)	9,0 [6,9; 11,3]	0,57 [0,35; 0,94]	0,026

a: Datenschnitt: 26.02.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: Intention to Treat, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, plattenepitheliale Histologie im Stadium IV und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel Therapie
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach 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 TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein HR von 0,60 zugunsten von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant bei α = 5 % (HR: 0,60; 95 %-KI: [0,39; 0,94]; p = 0,026) (Tabelle 4-115 und Abbildung 4-55). Unter Pembrolizumab-Monotherapie hatten 35 Patienten (61,4 %) ein Ereignis (Todesfall) im Vergleich zu 50 Patienten (79,4 %) unter platinbasierter Chemotherapie. Die mediane Überlebenszeit für Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie lag bei 15,1 Monaten und im Chemotherapie-Arm bei 9,0Monaten. Die Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens betrug durchschnittlich 13,3 Monate (SD: 9,2; Median: 13,6 Monate) unter Pembrolizumab-Monotherapie und 10,2 Monate (SD: 6,5; Median: 8,8 Monate) unter platinbasierter Chemotherapie. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der ITT-Analyse.

Abbildung 4-55: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 042 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 26.02.2018)

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 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**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 407[g]	55	21 (38,2)	12,9 [8,3;-]				53	25 (47,2)	8,6 [6,2;-]	0,64 [0,36;1,16]	1,06 [0,51;2,22]	0,872
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	35 (61,4)	15,1 [8,2;23,3]	63	50 (79,4)	9,0 [7,0;11,3]	0,60 [0,39;0,94]		

a: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel für KEYNOTE 407 und Carboplatin und Paclitaxel für KEYNOTE 042

b: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 407, sowie Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV, plattenepitheliale Histologie und zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel-Therapie für KEYNOTE 042

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und stratifiziert nach Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) für KEYNOTE 407 und stratifiziert nach Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) für KEYNOTE 042.

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Chemotherapie (KEYNOTE 407) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 042))

f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler

g: Datenschnitt: 03.04.2018

h: Datenschnitt: 26.02.2018

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; 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 aus dem indirekten Vergleich zeigen für nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit plattenepithelialem NSCLC ein HR von 1,06 und somit keinen Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu einer Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 1,06; 95%-KI: [0,51; 2,22]; p = 0,872) (Tabelle 4-116).

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 Gesamtüberleben.

Konsistenz der Ergebnisse auf Basis weiterer Wirksamkeitsendpunkte: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 407[a]	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie	
	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)	55	33 (60,0)	6,8 [5,6; 8,3]	53	38 (71,7)	4,2 [2,8; 4,8]	0,48 [0,29; 0,80]	0,004

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population, 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-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1%), Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; 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 407 zeigt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit einer HR von 0,48 (95 %-KI: [0,29; 0,80]; p = 0,004) die statistisch signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie alleine. Das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben kann durch die Kombination aus Pembrolizumab und Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel um 52 % reduziert werden. Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 6,8 Monate unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber 4,2 Monate im Chemotherapie-Arm (Tabelle 4-117 und Abbildung 4-56).

Die Analyse des Endpunktes Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bestätigt den Vorteil in dem Endpunkt Gesamtüberleben für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zugunsten einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Database Cutoff Date: 03APR2018

Abbildung 4-56: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 03.04.2018)

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

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 042 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

	Pembrolizumab Monotherapie			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab Monotherapie vs. Platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Studie: KEYNOTE 042[a]	**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)	57	48 (84,2)	6,4 [3,9; 8,3]	63	54 (85,7)	6,1 [4,2; 6,3]	0,67 [0,45; 1,01]	0,053

a: Datenschnitt: 26.02.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: Intention to Treat, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, plattenepitheliale Histologie im Stadium IV und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel Therapie
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach 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; 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 TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit einer HR von 0,67 (95 %-KI: [0,45; 1,01]; p = 0,053) knapp keinen statistisch signifikanten Unterschied von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC. Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 6,4 Monaten und im Chemotherapie-Arm bei 6,1 Monaten (Tabelle 4-118 und Abbildung 4-57).

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: 26FEB2018

Abbildung 4-57: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus der Studie KEYNOTE 042 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 26.02.2018)

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 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus den Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**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 407[g]	55	33 (60,0)	6,8 [5,6;8,3]				53	38 (71,7)	4,2 [2,8;4,8]	0,48 [0,29;0,80]	0,72 [0,38;1,38]	0,322
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	48 (84,2)	6,4 [3,9;8,3]	63	54 (85,7)	6,1 [4,2;6,3]	0,67 [0,45;1,01]		

a: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel für KEYNOTE 407 und Carboplatin und Paclitaxel für KEYNOTE 042

b: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 407, sowie Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV, plattenepitheliale Histologie und zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel-Therapie für KEYNOTE 042

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und stratifiziert nach Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) für KEYNOTE 407 und stratifiziert nach Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) für KEYNOTE 042.

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Chemotherapie (KEYNOTE 407) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 042))

f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler

g: Datenschnitt: 03.04.2018

h: Datenschnitt: 26.02.2018

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; 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 Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung zeigen für nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit plattenepithelialem NSCLC ein HR von 0,72 und somit einen statistisch nicht signifikanten Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu einer Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 0,72; 95%-KI: [0,38; 1,38]; p = 0,322) (Tabelle 4-119).

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 Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung.

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 4-120 Übersicht der ausgewerteten Endpunkte der Kategorie Morbidität – indirekte Vergleiche aus RCT

Endpunktkategorie Morbidität	EORTC-QLQ-C30	EORTC-QLQ-LC13	EQ-5D VAS	Zeit bis zur ersten Folgetherapie
KEYNOTE 407	Tabelle 4-124	Tabelle 4-124	Tabelle 4-124	Tabelle 4-144
KEYNOTE 042	Nicht zutreffend			Tabelle 4-145
ITC KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042	Nicht zutreffend			Tabelle 4-146
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 4-121: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Vergleichstherapie
1	KEYNOTE 407	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel	Platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel)
3	KEYNOTE 042	Pembrolizumab-Monotherapie	Platinbasierte Chemotherapie[a]
a: Folgende platinbasierte Chemotherapien standen in der Studie KEYNOTE 042 als Option zur Verfügung: Carboplatin + Pemetrexed und Carboplatin + Paclitaxel. Um eine Vergleichbarkeit des Brückenkomparators für den indirekten Vergleich herzustellen, sind aus diesen Kombinationschemotherapien jedoch nur die Kombinationen aus Carboplatin + Paclitaxel für den indirekten Vergleich betrachtet worden. Nab: Nanoparticle bound			

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-58: Evidenznetzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und Pembrolizumab-Monotherapie
Nab: Nanoparticle bound
Quelle: eigene Darstellung

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

Tabelle 4-122: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 407	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 zu Baseline, Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18, 27, 36 und 45), sowie bei Studienabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten zu Beginn ihrer Studienvisite die Fragebögen in einer in ihre Landessprache übersetzten, validierten Version selbstständig aus. Somit wird eine eventuelle Beeinflussung des Patienten durch Untersuchungsergebnisse oder durch das Studienpersonal vermieden. 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 und finanzielle Schwierigkeiten 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 (96) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass 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 z. 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 (96) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass 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 (24). 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 (97).

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 (74).

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 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 03.04.2018 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 Erhebungszeitpunke hinweg. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median, Minimum und Maxium zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine longitudinale Darstellung der Mittelwerte (inkl. Standardfehler) über den Zeitverlauf.

Alle Auswertungen der patientenberichteten Endunkte erfolgen auf Grundlage der FAS Population.

Die **Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod** (Time to Subsequent Therapy, TTST) ist definiert als Zeitraum 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 pallitative 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 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 042[a]	Die **Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod** (Time to Subsequent Therapy, TTST) ist definiert als Zeitraum 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 pallitative 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 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 042waren die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS nicht Bestandteil des Studienprotokolls. EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; 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; 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 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
KEYNOTE 407						
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 042						
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[c]	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, sodass das ITT-Prinzip beibehalten wurde.

b: Aus der Studienpopulation der Studien KEYNOTE 407 wurde lediglich die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für die hier dargestellten Ergebnisse betrachtet. Ferner wurde diese Teilpopulation auf die jeweilige TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) eingeschränkt.

c: Aus der Studie KEYNOTE 042 wurden für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Plattenepithelkarzinom, einer Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % im metastasierenden Stadium der Erkrankung, sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel 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.

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; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

KEYNOTE 407

Die Studie KEYNOTE 407 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

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

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik erfolgte durch den verblindeten Patienten. Die Rücklaufquoten (Compliance gemäß Protokoll)[14] der Fragebögen sind prinzipiell positiv zu bewerten und liegen beim EORTC QLQ-C30 von Baseline bis Woche 45 zwischen 94,2 % und 57,7 %, beim EORTC QLQ-LC13 zwischen 94,2 % und 53,8 % und beim EQ-5D VAS zwischen 94,2 % und 57,7 %. Eine detaillierte Übersicht über die Rücklaufquoten der patientenberichteten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ 5D VAS sind dem Dossier als Quelle beigelegt (95).

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 407 wird die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für die hier dargestellten Ergebnisse basierend auf der TPC Survey Population betrachtet. Die Entscheidung der Prüfärzte wurde vor Randomisierung abgefragt, sodass die Randomisierungssequenz für die Auswertungen erhalten bleibt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (TTST)

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. Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 407 wird die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für die hier dargestellten Ergebnisse basierend auf der TPC Survey Population betrachtet. Die Entscheidung der Prüfärzte wurde vor Randomisierung abgefragt, sodass die Randomisierungssequenz für die Auswertungen erhalten bleibt. 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 als niedrig eingestuft.

KEYNOTE 042

Die Studie KEYNOTE 042 ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Zulassungsstudie. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 042 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (TTST)

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. Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 042 wird die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für die hier dargestellten Ergebnisse basierend auf der TPC Survey Population betrachtet. Die Entscheidung der Prüfärzte wurde vor Randomisierung abgefragt, sodass die Randomisierungssequenz für die Auswertungen erhalten bleibt. 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 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 407[a]	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie	
	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	55	31 (56,4)	1,6 [1,4; 2,8]	52	31 (59,6)	1,4 [0,8; 1,9]	0,69 [0,41; 1,16]	0,157
Übelkeit und Erbrechen	55	22 (40,0)	4,4 [1,6; -]	52	20 (38,5)	5,6 [1,6; -]	0,77 [0,41; 1,45]	0,423
Schmerzen	55	20 (36,4)	7,2 [1,4; -]	52	19 (36,5)	3,7 [2,5; -]	0,92 [0,49; 1,75]	0,805
Dyspnoe	55	19 (34,5)	Nicht erreicht [2,3; -]	52	18 (34,6)	5,3 [2,1; -]	0,82 [0,42; 1,58]	0,550
Schlaflosigkeit	55	18 (32,7)	7,1 [4,9; -]	52	21 (40,4)	3,0 [1,5; -]	0,49 [0,25; 0,96]	0,039
Appetitverlust	55	23 (41,8)	5,1 [1,6; -]	52	19 (36,5)	5,6 [2,1; -]	1,00 [0,52; 1,90]	0,992
Verstopfung	55	16 (29,1)	Nicht erreicht [2,6; -]	52	22 (42,3)	2,3 [1,0; -]	0,62 [0,32; 1,19]	0,152
Diarrhö	55	27 (49,1)	3,0 [1,9; 8,6]	52	14 (26,9)	Nicht erreicht [2,6; -]	1,73 [0,89; 3,34]	0,106
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen (10 Punkte)								
Dyspnoe	55	28 (50,9)	2,3 [1,4; 6,5]	52	29 (55,8)	1,6 [0,9; 2,3]	0,61 [0,36; 1,06]	0,082
Husten	55	12 (21,8)	10,5 [8,3; -]	52	16 (30,8)	8,9 [5,3; -]	0,62 [0,29; 1,32]	0,216
Hämoptoe	55	11 (20,0)	10,5 [7,1; -]	52	10 (19,2)	Nicht erreicht [5,6; -]	0,99 [0,41; 2,42]	0,988
Mundschmerzen	55	12 (21,8)	Nicht erreicht [6,3; -]	52	16 (30,8)	Nicht erreicht [3,1; -]	0,56 [0,25; 1,23]	0,150
Dysphagie	55	11 (20,0)	Nicht erreicht [8,4; -]	52	14 (26,9)	8,9 [3,3; -]	0,56 [0,25; 1,25]	0,156
Periphere Neuropathie	55	31 (56,4)	2,2 [1,5; 2,8]	52	27 (51,9)	2,3 [1,4; 3,0]	0,81 [0,48; 1,38]	0,437
Alopezie	55	40 (72,7)	0,8 [0,7; 0,9]	52	34 (65,4)	0,7 [0,7; 1,4]	1,28 [0,78; 2,10]	0,330
Schmerzen (Brust)	55	14 (25,5)	Nicht erreicht [7,0; -]	52	16 (30,8)	Nicht erreicht [2,6; -]	0,74 [0,35; 1,53]	0,409
Schmerzen (Arm/Schulter)	55	21 (38,2)	6,3 [2,8; -]	52	16 (30,8)	5,6 [2,6; -]	1,06 [0,53; 2,11]	0,872
Schmerzen (andere)	55	22 (40,0)	3,5 [2,1; -]	52	20 (38,5)	3,9 [2,3; -]	0,81 [0,43; 1,53]	0,517
EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (10 Punkte)	55	23 (41,8)	3,5 [1,4; -]	52	22 (42,3)	2,9 [1,4; 10,7]	1,01 [0,56; 1,83]	0,969
EQ-5D VAS (7 Punkte)	55	25 (45,5)	2,1 [1,4; -]	52	25 (48,1)	1,9 [1,4; 6,3]	0,90 [0,51; 1,58]	0,717

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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

Studie: KEYNOTE 407[a]	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie	
	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]

e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1%), Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)

g: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; 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; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % in der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,49; 95 %-KI: [0,25; 0,96]; p = 0,039) hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (Tabelle 4-124 und Abbildung 4-59).

Database Cutoff Date: 03APR2018

Abbildung 4-59: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 03.04.2018)

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 4-124).

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der 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 4-124).

Deskriptive Übersicht der Krankheitssymptomatik im Zeitverlauf

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-125: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 52
Baseline		
N[d]	49	49
Mittelwert (SD)	42 (24,2)	33,6 (26,3)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 3		
N[d]	43	41
Mittelwert (SD)	38,8 (23,6)	38,5 (23,6)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;100	0;100
Woche 6		
N[d]	42	37
Mittelwert (SD)	36,8 (15,2)	43,8 (28,7)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 9		
N[d]	33	31
Mittelwert (SD)	31,6 (19,9)	34,4 (20,2)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;77,8	0;88,9
Woche 12		
N[d]	32	28
Mittelwert (SD)	32,3 (18,6)	39,7 (26,6)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;88,9	0;100
Woche 15		
N[d]	34	24
Mittelwert (SD)	29,1 (22,1)	31 (21)
Median	33,3	33,3
Min, Max	0;77,8	0;100
Woche 18		
N[d]	40	20
Mittelwert (SD)	25,3 (19,6)	29,4 (19,2)
Median	22,2	27,8
Min, Max	0;77,8	0;77,8
Woche 27		
N[d]	33	12
Mittelwert (SD)	28,6 (24,8)	44,4 (31,1)
Median	22,2	38,9
Min, Max	0;100	11,1;100

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	15	7
Mittelwert (SD)	25,2 (22,4)	17,5 (10,8)
Median	33,3	22,2
Min, Max	0;77,8	0;33,3
Woche 45		
N[d]	9	4
Mittelwert (SD)	25,9 (24,8)	38,9 (19,2)
Median	11,1	38,9
Min, Max	0;66,7	22,2;55,6

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-60: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-125 und Abbildung 4-60 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Erschöpfung zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte nehmen im weiteren Studienverlauf leicht ab. 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 4-126: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 10,9 (20,3) 0 0;83,3	49 5,8 (17,5) 0 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 9,7 (14,7) 0 0;50	41 10,2 (19) 0 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 5,2 (11,3) 0 0;50	37 7,7 (13,9) 0 0;66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 4,5 (9,6) 0 0;33,3	31 5,4 (9) 0 0;33,3
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	32 1,6 (4,9) 0 0;16,7	28 8,9 (14) 0 0;50
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 4,9 (13,3) 0 0;66,7	24 5,6 (10,6) 0 0;33,3
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 5 (10,8) 0 0;50	20 4,2 (11,9) 0 0;50
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 3 (6,5) 0 0;16,7	12 9,7 (13,2) 0 0;33,3

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	15	7
Mittelwert (SD)	3,3 (9,3)	2,4 (6,3)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;16,7
Woche 45		
N[d]	9	4
Mittelwert (SD)	0 (0)	0 (0)
Median	0	0
Min, Max	0;0	0;0

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-61: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-126 und Abbildung 4-61 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-127: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 33 (31,6) 33,3 0;100	49 32,3 (34,4) 33,3 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 28,7 (23,7) 33,3 0;100	41 30,9 (26) 33,3 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 21,4 (16,6) 16,7 0;50	37 29,3 (29) 33,3 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 18,2 (15,2) 16,7 0;50	31 19,9 (22,9) 16,7 0;83,3
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	32 18,2 (19,6) 16,7 0;83,3	28 29,8 (31,5) 33,3 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 21,6 (19,9) 16,7 0;66,7	24 15,3 (20,2) 0 0;66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 18,3 (24,1) 16,7 0;100	20 22,5 (22,5) 16,7 0;66,7
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 25,3 (24,3) 16,7 0;100	12 29,2 (25,7) 33,3 0;66,7

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	15	7
Mittelwert (SD)	22,2 (31,3)	9,5 (16,3)
Median	16,7	0
Min, Max	0;100	0;33,3
Woche 45		
N[d]	9	4
Mittelwert (SD)	14,8 (17,6)	41,7 (31,9)
Median	16,7	50
Min, Max	0;50	0;66,7

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-62: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-127 und Abbildung 4-62 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf zwei Ausnahmen nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-128: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 29,9 (25,7) 33,3 0;66,7	49 28,6 (28,9) 33,3 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 30,2 (25) 33,3 0;100	41 23,6 (25) 33,3 0;66,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 23,8 (22,4) 33,3 0;66,7	37 28,8 (25) 33,3 0;66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 27,3 (19,5) 33,3 0;66,7	31 23,7 (24,6) 33,3 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	32 27,1 (23,1) 33,3 0;100	28 31 (32,6) 33,3 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 21,6 (23) 33,3 0;100	24 19,4 (27,7) 0 0;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 17,5 (21,3) 0 0;100	20 23,3 (24,4) 33,3 0;66,7
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 25,3 (25) 33,3 0;100	12 38,9 (27,8) 33,3 0;66,7

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	15	7
Mittelwert (SD)	15,6 (21,3)	28,6 (35,6)
Median	0	33,3
Min, Max	0;66,7	0;100
Woche 45		
N[d]	9	4
Mittelwert (SD)	14,8 (17,6)	50 (33,3)
Median	0	33,3
Min, Max	0;33,3	33,3;100

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-63: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-128 und Abbildung 4-63 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dyspnoe zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf die letzten beiden Werte nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-129: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 28,6 (31,2) 33,3 0;100	49 23,1 (28,2) 0 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 22,5 (24,9) 33,3 0;100	41 22,8 (29,3) 0 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 18,3 (23,5) 0 0;66,7	37 24,3 (33,9) 0 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 13,1 (20,3) 0 0;66,7	31 15,1 (25,6) 0 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	32 13,5 (20,5) 0 0;66,7	28 20,2 (26,2) 0 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 15,7 (24,9) 0 0;100	24 11,1 (21,2) 0 0;66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 14,2 (22,5) 0 0;66,7	20 13,3 (19,9) 0 0;66,7
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 15,2 (23,7) 0 0;100	12 27,8 (31,2) 16,7 0;66,7

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	15	7
Mittelwert (SD)	13,3 (16,9)	14,3 (26,2)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;66,7
Woche 45		
N[d]	9	4
Mittelwert (SD)	3,7 (11,1)	25 (31,9)
Median	0	16,7
Min, Max	0;33,3	0;66,7

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-64: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-129 und Abbildung 4-64 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schlaflosigkeit zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau und nehmen gegen Ende teilweise ab. 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 4-130: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 32 (31,9) 33,3 0;100	49 24,5 (31,8) 0 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 25,6 (28) 33,3 0;100	41 26,8 (31,8) 33,3 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 18,3 (24,6) 0 0;100	37 20,7 (27,6) 0 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 14,1 (25) 0 0;100	31 18,3 (24,1) 0 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	32 12,5 (23,6) 0 0;100	28 22,6 (30,2) 0 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 14,7 (22) 0 0;66,7	24 9,7 (15,5) 0 0;33,3
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 13,3 (23,6) 0 0;66,7	20 5 (12,2) 0 0;33,3
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 19,2 (28,9) 0 0;100	12 19,4 (22,3) 16,7 0;66,7

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	15	7
Mittelwert (SD)	4,4 (11,7)	4,8 (12,6)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3
Woche 45		
N[d]	9	4
Mittelwert (SD)	11,1 (23,6)	0 (0)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;0

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-65: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-130 und Abbildung 4-65 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Appetitverlust zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und nehmen leicht ab. 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 4-131: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 18,4 (29,7) 0 0;100	49 21,1 (31,7) 0 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 17,8 (23,4) 0 0;66,7	41 23,6 (25) 33,3 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 10,3 (22,7) 0 0;100	37 17,1 (21,7) 0 0;66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 13,1 (20,3) 0 0;66,7	31 20,4 (22,2) 33,3 0;66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	32 10,4 (19,7) 0 0;66,7	28 20,2 (24,6) 0 0;66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 11,8 (19,9) 0 0;66,7	24 6,9 (13,8) 0 0;33,3
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 11,7 (25,7) 0 0;100	20 8,3 (14,8) 0 0;33,3
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 11,1 (23,1) 0 0;100	12 16,7 (22,5) 0 0;66,7
Woche 36		
N[d] Mittelwert (SD) Median	15 6,7 (18,7) 0	7 9,5 (16,3) 0

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 52
Min, Max	0;66,7	0;33,3
Woche 45		
N[d]	9	4
Mittelwert (SD)	7,4 (22,2)	16,7 (33,3)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-66: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-131 und Abbildung 4-66 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Verstopfung zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum

unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-132: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 6,8 (19,2) 0 0;100	49 3,4 (10,2) 0 0;33,3
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 11,6 (20,4) 0 0;66,7	41 6,5 (15,3) 0 0;66,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 7,9 (14,4) 0 0;33,3	37 7,2 (21) 0 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 12,1 (23,3) 0 0;100	31 4,3 (11,4) 0 0;33,3
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	32 11,5 (24,8) 0 0;100	28 9,5 (20) 0 0;66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 6,9 (21,4) 0 0;100	24 5,6 (12,7) 0 0;33,3
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 5,8 (16,7) 0 0;66,7	20 1,7 (7,5) 0 0;33,3
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 1 (5,8) 0 0;33,3	12 5,6 (13) 0 0;33,3

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	15	7
Mittelwert (SD)	4,4 (11,7)	4,8 (12,6)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3
Woche 45		
N[d]	9	4
Mittelwert (SD)	0 (0)	0 (0)
Median	0	0
Min, Max	0;0	0;0

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-67: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-132 und Abbildung 4-67 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Diarrhö zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-133: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 28,8 (21,9) 22,2 0;77,8	49 22,2 (19,9) 22,2 0;88,9
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 25,3 (23,2) 22,2 0;77,8	41 22,5 (19) 22,2 0;66,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 24,9 (20,9) 22,2 0;66,7	37 22,8 (19,2) 22,2 0;77,8
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 22,9 (14,7) 22,2 0;66,7	30 21,5 (21,8) 22,2 0;88,9
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	31 20,4 (16,5) 22,2 0;77,8	28 21,4 (19,8) 16,7 0;66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 23,2 (18,8) 22,2 0;88,9	24 21,3 (17,6) 22,2 0;66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 19,4 (17,9) 22,2 0;88,9	20 20,6 (16,6) 11,1 0;55,6
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 22,9 (20,4) 22,2 0;100	12 37 (23,4) 44,4 11,1;77,8

EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	14	7
Mittelwert (SD)	16,7 (19,4)	12,7 (10)
Median	16,7	11,1
Min, Max	0;55,6	0;33,3
Woche 45		
N[d]	8	4
Mittelwert (SD)	13,9 (15,4)	27,8 (29,4)
Median	11,1	22,2
Min, Max	0;44,4	0;66,7

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-68: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-133 und Abbildung 4-68 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dyspnoe zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf bis auf zwei Ausnahmen nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-134: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Husten	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 41,5 (27,7) 33,3 0;100	49 38,8 (23,9) 33,3 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 31,8 (21,8) 33,3 0;66,7	41 35 (23,5) 33,3 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 29,4 (22,3) 33,3 0;100	37 30,6 (18,2) 33,3 0;66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 21,2 (18,3) 33,3 0;66,7	30 31,1 (19,4) 33,3 0;66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	31 16,1 (19) 0 0;66,7	28 36,9 (24,6) 33,3 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 23,5 (26,6) 33,3 0;100	24 23,6 (20,8) 33,3 0;66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 17,5 (25) 0 0;100	20 23,3 (19) 33,3 0;66,7
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 30,3 (24,1) 33,3 0;100	12 44,4 (26) 33,3 0;100

EORTC QLQ-LC13 Husten	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	14	7
Mittelwert (SD)	23,8 (24,2)	19 (26,2)
Median	33,3	0
Min, Max	0;66,7	0;66,7
Woche 45		
N[d]	8	4
Mittelwert (SD)	29,2 (37,5)	16,7 (19,2)
Median	16,7	16,7
Min, Max	0;100	0;33,3

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-69: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-134 und Abbildung 4-69 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Husten zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau und nehmen gegen Ende etwas ab. 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 4-135: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Hämoptoe	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 4,8 (13,6) 0 0;66,7	49 2,7 (9,2) 0 0;33,3
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 2,3 (8,6) 0 0;33,3	41 5,7 (14,7) 0 0;66,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 5,6 (14,6) 0 0;66,7	37 2,7 (9,2) 0 0;33,3
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 3 (9,7) 0 0;33,3	30 5,6 (15,4) 0 0;66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	31 1,1 (6) 0 0;33,3	28 6 (20,4) 0 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 1 (5,7) 0 0;33,3	24 1,4 (6,8) 0 0;33,3
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 2,5 (8,9) 0 0;33,3	20 1,7 (7,5) 0 0;33,3
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 1 (5,8) 0 0;33,3	12 8,3 (20,7) 0 0;66,7
Woche 36		
N[d] Mittelwert (SD) Median	14 0 (0) 0	7 0 (0) 0

EORTC QLQ-LC13 Hämoptoe	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 52
Min, Max	0;0	0;0
Woche 45		
N[d]	8	4
Mittelwert (SD)	16,7 (35,6)	0 (0)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;0

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-70: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Hämoptoe zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-135 und Abbildung 4-70 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Hämoptoe zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum

unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-136: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 6,8 (15,2) 0 0;66,7	49 5,4 (15,7) 0 0;66,7
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 9,3 (23,4) 0 0;100	41 7,3 (14) 0 0;33,3
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 6,3 (15,2) 0 0;66,7	37 8,1 (16,5) 0 0;66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 4 (11) 0 0;33,3	30 3,3 (10,2) 0 0;33,3
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	31 4,3 (11,4) 0 0;33,3	28 6 (15,9) 0 0;66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 3,9 (13,6) 0 0;66,7	24 2,8 (9,4) 0 0;33,3
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 4,2 (13,5) 0 0;66,7	20 6,7 (13,7) 0 0;33,3
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 4 (13,8) 0 0;66,7	12 5,6 (13) 0 0;33,3

EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	14	7
Mittelwert (SD)	0 (0)	0 (0)
Median	0	0
Min, Max	0;0	0;0
Woche 45		
N[d]	8	4
Mittelwert (SD)	0 (0)	0 (0)
Median	0	0
Min, Max	0;0	0;0

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-71: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundschmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-136 und Abbildung 4-71 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Mundschmerzen zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-137: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Dysphagie	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 8,8 (19) 0 0;66,7	49 8,2 (16) 0 0;66,7
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 7,8 (19) 0 0;100	41 8,9 (16,7) 0 0;66,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 4,8 (13,9) 0 0;66,7	37 5,4 (12,5) 0 0;33,3
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 6,1 (15,5) 0 0;66,7	30 11,1 (20,2) 0 0;66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	31 4,3 (14,3) 0 0;66,7	28 9,5 (17,8) 0 0;66,7
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 4,9 (12) 0 0;33,3	24 2,8 (9,4) 0 0;33,3
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 5,8 (14,9) 0 0;66,7	20 3,3 (10,3) 0 0;33,3
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 4 (11) 0 0;33,3	12 8,3 (15,1) 0 0;33,3

EORTC QLQ-LC13 Dysphagie	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	14	7
Mittelwert (SD)	7,1 (14,2)	4,8 (12,6)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3
Woche 45		
N[d]	8	4
Mittelwert (SD)	4,2 (11,8)	0 (0)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;0

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-72: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-137 und Abbildung 4-72 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Dysphagie zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-138: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Periphere Neuropathie	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 10,2 (20,6) 0 0;100	49 7,5 (17) 0 0;66,7
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 12,4 (20,6) 0 0;100	41 14,6 (18,3) 0 0;66,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 18,3 (23,5) 0 0;66,7	37 23,4 (30,3) 0 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 15,2 (20,6) 0 0;66,7	30 18,9 (22,6) 16,7 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	31 30,1 (31,5) 33,3 0;100	28 31 (30) 33,3 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 35,3 (32,8) 33,3 0;100	24 30,6 (35,3) 33,3 0;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 18,3 (23,8) 0 0;66,7	20 28,3 (36,3) 0 0;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 17,2 (26,5) 0 0;100	12 33,3 (31,8) 33,3 0;66,7

EORTC QLQ-LC13 Periphere Neuropathie	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	14	7
Mittelwert (SD)	16,7 (21,7)	14,3 (17,8)
Median	0	0
Min, Max	0;66,7	0;33,3
Woche 45		
N[d]	8	4
Mittelwert (SD)	8,3 (15,4)	25 (31,9)
Median	0	16,7
Min, Max	0;33,3	0;66,7

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-73: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Periphere Neuropathie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-138 und Abbildung 4-73 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Periphere Neuropathie zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte steigen im Studienverlauf nahezu identisch an und bleiben dann auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-139: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Alopezie	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 6,8 (21,5) 0 0;100	49 4,8 (15,2) 0 0;66,7
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 51,9 (35,1) 66,7 0;100	41 38,2 (33,8) 33,3 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 55,6 (35,8) 66,7 0;100	37 42,3 (38,2) 33,3 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 54,5 (38,9) 66,7 0;100	30 48,9 (34,7) 33,3 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	31 50,5 (40,3) 33,3 0;100	28 45,2 (37,6) 33,3 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 50 (37,8) 33,3 0;100	24 38,9 (43,6) 33,3 0;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 24,2 (38,5) 0 0;100	20 18,3 (33,3) 0 0;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 11,1 (27,2) 0 0;100	12 8,3 (28,9) 0 0;100

EORTC QLQ-LC13 Alopezie	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	14	7
Mittelwert (SD)	2,4 (8,9)	0 (0)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;0
Woche 45		
N[d]	8	4
Mittelwert (SD)	4,2 (11,8)	0 (0)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;0

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-74: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Alopezie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-139 und Abbildung 4-74 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Alopezie zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte steigen im Studienverlauf nahezu identisch an und nehmen dann wieder ab bis auf den Ausgangswert. 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 4-140: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Brust) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Brust)	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 20,4 (24,4) 0 0;66,7	49 22,4 (27,5) 0 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 15,5 (18,3) 0 0;66,7	41 21,1 (23,3) 33,3 0;66,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 13,5 (18,1) 0 0;66,7	37 13,5 (21,5) 0 0;66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 12,1 (18,3) 0 0;66,7	30 12,2 (18,5) 0 0;66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	31 9,7 (15,4) 0 0;33,3	28 13,1 (16,6) 0 0;33,3
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 11,8 (18,1) 0 0;66,7	24 9,7 (15,5) 0 0;33,3
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 9,2 (16,9) 0 0;66,7	20 13,3 (22,7) 0 0;66,7
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 12,1 (20,1) 0 0;66,7	12 27,8 (27,8) 33,3 0;66,7

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Brust)	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	14	7
Mittelwert (SD)	4,8 (12,1)	4,8 (12,6)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3
Woche 45		
N[d]	8	4
Mittelwert (SD)	4,2 (11,8)	8,3 (16,7)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-75: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Brust) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-140 und Abbildung 4-75 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen (Brust) zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und nehmen leicht ab. 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 4-141: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Arm/Schulter)	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 17,7 (27,3) 0 0;100	49 23,8 (29,7) 0 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 11,6 (21,7) 0 0;100	41 22,8 (31,1) 0 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 17,5 (24,7) 0 0;100	37 13,5 (21,5) 0 0;66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 10,1 (15,6) 0 0;33,3	30 11,1 (20,2) 0 0;66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	31 11,8 (20,3) 0 0;66,7	28 20,2 (31,9) 0 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 14,7 (23,5) 0 0;100	24 15,3 (26) 0 0;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 13,3 (22,4) 0 0;100	20 16,7 (25,4) 0 0;66,7
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 19,2 (25) 0 0;66,7	12 19,4 (26,4) 0 0;66,7

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Arm/Schulter)	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	14	7
Mittelwert (SD)	9,5 (15,6)	9,5 (16,3)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3
Woche 45		
N[d]	8	4
Mittelwert (SD)	4,2 (11,8)	8,3 (16,7)
Median	0	0
Min, Max	0;33,3	0;33,3

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-76: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-141 und Abbildung 4-76 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-142: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (andere)	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 27,2 (30,2) 33,3 0;100	49 19,7 (27,1) 0 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 20,9 (25,2) 0 0;100	41 25,2 (26,6) 33,3 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 21,4 (23,1) 33,3 0;100	37 20,7 (22,7) 33,3 0;66,7
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 26,3 (23,2) 33,3 0;66,7	30 17,8 (22,7) 0 0;66,7
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	31 21,5 (22) 33,3 0;66,7	28 25 (29,6) 16,7 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 24,5 (25) 33,3 0;100	24 18,1 (24) 0 0;66,7
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 17,5 (23,9) 0 0;100	20 23,3 (28,8) 16,7 0;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 26,3 (27,3) 33,3 0;100	12 27,8 (31,2) 16,7 0;66,7

EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (andere)	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	14	7
Mittelwert (SD)	14,3 (28,4)	14,3 (17,8)
Median	0	0
Min, Max	0;100	0;33,3
Woche 45		
N[d]	8	4
Mittelwert (SD)	12,5 (17,3)	41,7 (50)
Median	0	33,3
Min, Max	0;33,3	0;100

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Abbildung 4-77: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen (andere) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items

Aus Tabelle 4-142 und Abbildung 4-77 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen (andere) zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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 4-143: Deskriptive Übersicht der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d]	49	49
Mittelwert (SD)	69,2 (18,3)	64 (22)
Median	70	70
Min, Max	28;100	10;100
Woche 3		
N[d]	43	42
Mittelwert (SD)	70,7 (13,2)	65,7 (19,6)
Median	71	70
Min, Max	30;92	4;100
Woche 6		
N[d]	42	39
Mittelwert (SD)	71,1 (15,6)	65,1 (20,9)
Median	75	66
Min, Max	25;97	10;100
Woche 9		
N[d]	34	31
Mittelwert (SD)	71,1 (13,3)	66,3 (16,9)
Median	73	69
Min, Max	45;95	30;90
Woche 12		
N[d]	33	28
Mittelwert (SD)	75,6 (9,2)	70,2 (17,5)
Median	79	70,5
Min, Max	50;90	9;91
Woche 15		
N[d]	34	24
Mittelwert (SD)	74,3 (16)	72,5 (16,4)
Median	80	74,5
Min, Max	20;96	35;95
Woche 18		
N[d]	41	20
Mittelwert (SD)	75 (17)	69,3 (17,4)
Median	80	70,5
Min, Max	38;100	40;95
Woche 27		
N[d]	33	12
Mittelwert (SD)	69,9 (15)	59,5 (24,5)
Median	70	55,5
Min, Max	29;95	29;91

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	15	7
Mittelwert (SD)	70 (13,3)	77,9 (15,3)
Median	71	80
Min, Max	37;89	49;100
Woche 45		
N[d]	9	4
Mittelwert (SD)	76,3 (11,9)	71 (23,3)
Median	72	74,5
Min, Max	60;97	40;95

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala

Abbildung 4-78: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM
EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala

Aus Tabelle 4-143 und Abbildung 4-78 ist ersichtlich, dass sich die Werte der EQ-5D VAS zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum

unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. 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.

Nicht zutreffend.

Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 407[a]	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie	
	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	55	28 (50,9)	8,3 [6,8; -]	53	40 (75,5)	4,9 [4,0; 6,2]	0,45 [0,27; 0,73]	0,001
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	55	12 (21,8)	Nicht erreicht [9,6; -]	53	23 (43,4)	6,5 [4,9; 11,3]	0,31 [0,15; 0,62]	0,001

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population, 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-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1%), Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

KI: Konfidenzintervall; nab: nanoparticle bound; 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 407 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,45; 95 %-KI: [0,27; 0,73]; p = 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel behandelt wurden bei 8,3 Monaten und bei Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 4,9 Monaten (Tabelle 4-144 und Abbildung 4-79).

Die Sensitivitätsanalyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt dieses Ergebnis (HR: 0,31; 95 %-KI: [0,15; 0,62]; p = 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel behandelt wurden nicht erreicht und lag für Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 6,5 Monaten (Tabelle 4-144 und Abbildung 4-80).

Database Cutoff Date: 03APR2018

Abbildung 4-79: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 03.04.2018)

n at risk								
Pembrolizumab + Chemotherapy	55	47	36	16	8	0	0	0
Chemotherapy	53	39	17	8	2	2	1	0

Database Cutoff Date: 03APR2018

Abbildung 4-80: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 03.04.2018)

Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 042 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

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	57	42 (73,7)	7,8 [4,6; 11,5]	63	58 (92,1)	6,7 [5,5; 7,1]	0,58 [0,38; 0,88]	0,011
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	57	23 (40,4)	14,0 [8,5; -]	63	29 (46,0)	8,5 [6,8; 12,5]	0,62 [0,34; 1,10]	0,103

a: Datenschnitt: 26.02.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: Intention to Treat, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, plattenepitheliale Histologie im Stadium IV und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel Therapie
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; 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 TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % in der Studie KEYNOTE 042 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,58; 95 %-KI: [0,38; 0,88]; p = 0,011) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten die mit Pembrolizumab-Monotherapie behandelt wurden bei 7,8 Monaten und bei Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 6,7 Monaten (Tabelle 4-145 und Abbildung 4-81).

Bei der Sensitivitätsanalyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein numerischer, statistisch nicht signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,62; 95 %-KI: [0,34; 1,10]; p = 0,103). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patienten die mit Pembrolizumab-Monotherapie behandelt wurden, bei 14,0 Monaten und bei Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 8,5 Monaten (Tabelle 4-145 und Abbildung 4-82).

Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-81: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus der Studie KEYNOTE 042 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 26.02.2018)

Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-82: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus der Studie KEYNOTE 042 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 26.02.2018)

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional könne die rgebnisse 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 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**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 407[g]	55	28 (50,9)	8,3 [6,8;-]				53	40 (75,5)	4,9 [4,0;6,2]	0,45 [0,27;0,73]	0,77 [0,40;1,48]	0,435
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	42 (73,7)	7,8 [4,6;11,5]	63	58 (92,1)	6,7 [5,5;7,1]	0,58 [0,38;0,88]		

a: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel für KEYNOTE 407 und Carboplatin und Paclitaxel für KEYNOTE 042

b: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 407, sowie Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV, plattenepitheliale Histologie und zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel-Therapie für KEYNOTE 042

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und stratifiziert nach Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) für KEYNOTE 407 und stratifiziert nach Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) für KEYNOTE 042.

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Chemotherapie (KEYNOTE 407) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 042))

f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler

g: Datenschnitt: 03.04.2018

h: Datenschnitt: 26.02.2018

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; 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 dem indirekten Vergleich zeigen für nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit plattenepithelialem NSCLC ein HR von 0,77 und somit keinen Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu einer Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 0,77; 95%-KI: [0,40; 1,48]; p = 0,435) (Tabelle 4-146).

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 Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod.

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 4-147 Übersicht der ausgewerteten Endpunkte der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus RCT

Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität	**EORTC-QLQ-C30**
KEYNOTE 407	Tabelle 4-151
KEYNOTE 042	Nicht zutreffend
ITC KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042	Nicht zutreffend
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 4-148: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**Vergleichstherapie**
1	KEYNOTE 407	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel	Platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel)
Nab: Nanoparticle bound			

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-149: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 407	Der Endpunkt 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 EORTC QLQ-C30 Fragebogens 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 zu Baseline, Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18, 27, 36 und 45), sowie bei Studienabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten zu Beginn ihrer Studienvisite die Fragebögen in einer in ihre Landessprache übersetzten, validierten Version selbstständig aus. Somit wird eine eventuelle Beeinflussung des Patienten durch Untersuchungsergebnisse oder durch das Studienpersonal vermieden. Der **EORTC QLQ-C30** umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktionsskalen 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 (96) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass 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 Gesundheitsstatusbedeuten 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 (24). **Hauptanalyse:** Eine klinisch relevanten 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 03.04.2018 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 Erhebungszeitpunke hinweg. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median, Minimum und Maxium 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.
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; FAS: Full Analysis Set; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items	

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 4-150: 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 407						
EORTC QLQ-C30	niedrig	ja	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, sodass das ITT-Prinzip beibehalten wurde.

b: Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 407 wurde lediglich die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % 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; 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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

KEYNOTE 407

Die Studie KEYNOTE 407 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

Die Einschätzung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den verblindeten Patienten. Die Rücklaufquoten (Compliance gemäß Protokoll)[14] des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sind prinzipiell positiv zu bewerten und liegen von Baseline bis Woche 45 zwischen 94,2 % und 57,7 %. Eine detaillierte Übersicht über die Rücklaufquoten der

patientenberichteten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS sind dem Dossier als Quelle beigelegt (95).

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 407 wird die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für die hier dargestellten Ergebnisse basierend auf der TPC Survey Population betrachtet, die auf der Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin beruht, herangezogen. Die Entscheidung der Prüfärzte wurde vor Randomisierung abgefragt, sodass die Randomisierungssequenz für die Auswertungen erhalten bleibt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

In der Studie KEYNOTE 407 wurden für den Endpunkt 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.

Ergebnisse für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-151: Ergebnisse für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 407[a]	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie	
	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	55	19 (34,5)	Nicht erreicht [2,8; -]	52	27 (51,9)	1,9 [1,0; 4,2]	0,45 [0,25; 0,83]	0,011
Körperliche Funktion	55	22 (40,0)	4,6 [1,4; -]	52	25 (48,1)	2,6 [1,5; 4,6]	0,62 [0,34; 1,14]	0,123
Rollenfunktion	55	28 (50,9)	1,4 [1,0; 7,2]	52	31 (59,6)	1,4 [1,0; 3,0]	0,68 [0,40; 1,15]	0,153
Emotionale Funktion	55	18 (32,7)	7,2 [3,5; 10,5]	52	19 (36,5)	6,5 [2,6; -]	0,84 [0,43; 1,63]	0,611
Kognitive Funktion	55	22 (40,0)	5,8 [1,4; -]	52	22 (42,3)	2,6 [1,6; -]	0,74 [0,39; 1,39]	0,347
Soziale Funktion	55	29 (52,7)	2,2 [1,4; 4,9]	52	22 (42,3)	3,0 [1,6; -]	1,14 [0,64; 2,01]	0,658

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1%), Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; 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 für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % in der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,45; 95 %-KI: [0,25; 0,83]; p = 0,011) hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (Tabelle 4-151 und Abbildung 4-83).

Database Cutoff Date: 03APR2018

Abbildung 4-83: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (Datenschnitt: 03.04.2018)

Darüber hinaus wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 festgestellt.

Deskriptive Übersicht der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf

Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatuszustand

Tabelle 4-152: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus[d]	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 59,4 (22,5) 58,3 8,3;100	49 58,5 (21,7) 58,3 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 58,7 (18,5) 58,3 8,3;83,3	41 55,9 (17,7) 58,3 16,7;91,7
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 64,1 (16,9) 66,7 25;100	37 58,6 (20,9) 66,7 16,7;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 65,7 (13,1) 66,7 41,7;83,3	31 60,2 (16,5) 66,7 33,3;83,3
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	32 67,4 (13,3) 66,7 50;100	28 57,4 (20,3) 66,7 0;83,3
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 68,1 (19,5) 66,7 33,3;100	24 64,6 (12,8) 66,7 41,7;83,3
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 68,1 (21,3) 66,7 0;100	20 61,7 (14,7) 54,2 41,7;83,3
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 64,4 (18,8) 66,7 16,7;100	12 52,8 (26,2) 58,3 16,7;100

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus[d]	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	15	7
Mittelwert (SD)	66,7 (17)	70,2 (9,4)
Median	66,7	66,7
Min, Max	33,3;83,3	58,3;83,3
Woche 45		
N[d]	9	4
Mittelwert (SD)	67,6 (18,8)	66,7 (13,6)
Median	66,7	66,7
Min, Max	33,3;83,3	50;83,3

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-84: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-152 und Abbildung 4-84 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und nehmen leicht zu. 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 4-153: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 70,9 (25,5) 80 6,7;100	49 75,2 (21,6) 80 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 74,9 (17,7) 80 26,7;100	41 76,6 (20,8) 80 13,3;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 77,1 (16,5) 80 26,7;100	37 71,4 (24,6) 73,3 6,7;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 77,4 (15,5) 80 40;100	31 76,3 (22,4) 86,7 13,3;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	32 78,8 (16,9) 83,3 6,7;100	28 68,6 (25,9) 76,7 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 78,8 (20,2) 86,7 20;100	24 77,2 (14,4) 73,3 46,7;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 80,2 (16,2) 86,7 33,3;100	20 78,3 (16,3) 76,7 46,7;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 76,8 (19,9) 80 6,7;100	12 65,6 (30,9) 63,3 6,7;100

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	15	7
Mittelwert (SD)	79,1 (18,3)	80 (22,8)
Median	80	86,7
Min, Max	33,3;100	33,3;100
Woche 45		
N[d]	9	4
Mittelwert (SD)	83,7 (10,1)	73,3 (27,2)
Median	86,7	73,3
Min, Max	66,7;93,3	46,7;100

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
d: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; QoL: Quality of Life; nab: Nanoparticle bound; 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 4-85: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-153 und Abbildung 4-85 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Körperliche Funktion zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf den sinkenden Stichprobenumfang zurückzuführen.

Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-154: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 74,1 (29,5) 83,3 0;100	49 73,5 (28,4) 83,3 0;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 69 (25,9) 66,7 0;100	41 71,1 (31,2) 66,7 0;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 75,8 (20,6) 66,7 33,3;100	37 68,9 (28,1) 66,7 0;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 81,8 (16,3) 83,3 50;100	31 72,6 (28,7) 66,7 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	32 77,1 (23,5) 75 0;100	28 73,8 (30,2) 75 0;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 82,4 (22,8) 91,7 0;100	24 72,2 (25,9) 66,7 0;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 82,5 (22,9) 100 16,7;100	20 81,7 (23,5) 100 33,3;100

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Woche 27		
N[d]	33	12
Mittelwert (SD)	77,8 (21,5)	66,7 (40,2)
Median	83,3	83,3
Min, Max	33,3;100	0;100
Woche 36		
N[d]	15	7
Mittelwert (SD)	81,1 (19,8)	92,9 (13,1)
Median	83,3	100
Min, Max	50;100	66,7;100
Woche 45		
N[d]	9	4
Mittelwert (SD)	90,7 (22,2)	79,2 (21)
Median	100	83,3
Min, Max	33,3;100	50;100

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-86: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-154 und Abbildung 4-86 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Rollenfunktion zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und steigen leicht an. 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 4-155: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d]	49	49
Mittelwert (SD)	75 (24,1)	80,3 (22,2)
Median	83,3	83,3
Min, Max	16,7;100	25;100
Woche 3		
N[d]	43	41
Mittelwert (SD)	77,7 (20,1)	80,9 (20,2)
Median	83,3	91,7
Min, Max	25;100	33,3;100
Woche 6		
N[d]	42	37
Mittelwert (SD)	82,5 (16,1)	79,3 (24,1)
Median	87,5	91,7
Min, Max	41,7;100	16,7;100
Woche 9		
N[d]	33	31
Mittelwert (SD)	88,4 (13,5)	84,9 (22,1)
Median	91,7	91,7
Min, Max	58,3;100	33,3;100
Woche 12		
N[d]	32	28
Mittelwert (SD)	87,2 (16,3)	81,3 (22,2)
Median	100	91,7
Min, Max	41,7;100	25;100
Woche 15		
N[d]	34	24
Mittelwert (SD)	85,5 (17,4)	87,5 (16,7)
Median	91,7	100
Min, Max	33,3;100	50;100
Woche 18		
N[d]	40	20
Mittelwert (SD)	86,9 (20,3)	91,3 (13,1)
Median	100	100
Min, Max	33,3;100	58,3;100
Woche 27		
N[d]	33	12
Mittelwert (SD)	82,6 (22,9)	76,4 (29,7)
Median	91,7	91,7
Min, Max	8,3;100	16,7;100

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	15	7
Mittelwert (SD)	86,7 (17,5)	88,1 (20,9)
Median	100	100
Min, Max	50;100	50;100
Woche 45		
N[d]	9	4
Mittelwert (SD)	87 (18,7)	83,3 (28,1)
Median	91,7	95,8
Min, Max	41,7;100	41,7;100

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-87: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-155 und Abbildung 4-87 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Emotionale Funktion zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und steigen leicht an. 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 4-156: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 85,4 (21,1) 83,3 0;100	49 88,1 (15,6) 100 33,3;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 83,7 (20,7) 83,3 16,7;100	41 85,8 (17,7) 83,3 16,7;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 88,5 (15,4) 100 50;100	37 82,4 (22,2) 83,3 33,3;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 94,4 (10,8) 100 66,7;100	31 85,5 (14,7) 83,3 50;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	32 90,6 (15,8) 100 50;100	28 82,7 (19) 83,3 50;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 91,2 (17,5) 100 33,3;100	24 86,8 (17,7) 100 33,3;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 90,4 (16,4) 100 33,3;100	20 88,3 (15,4) 100 50;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 88,4 (17,9) 100 16,7;100	12 77,8 (26) 83,3 33,3;100

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	15	7
Mittelwert (SD)	91,1 (15,3)	92,9 (13,1)
Median	100	100
Min, Max	50;100	66,7;100
Woche 45		
N[d]	9	4
Mittelwert (SD)	98,1 (5,6)	91,7 (16,7)
Median	100	100
Min, Max	83,3;100	66,7;100

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-88: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-156 und Abbildung 4-88 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Kognitive Funktion zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und steigen leicht an. 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 4-157: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	**Studie: KEYNOTE 407[a]**	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Baseline		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	49 77,6 (26,9) 83,3 0;100	49 75,5 (26,2) 83,3 16,7;100
Woche 3		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	43 76,4 (27) 83,3 0;100	41 79,7 (23,1) 83,3 16,7;100
Woche 6		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	42 79,4 (21,4) 83,3 33,3;100	37 77,9 (21,9) 83,3 16,7;100
Woche 9		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 80,3 (20,6) 83,3 33,3;100	31 76,3 (30,1) 83,3 0;100
Woche 12		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	32 81,8 (22,5) 83,3 0;100	28 80,4 (21,3) 83,3 16,7;100
Woche 15		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	34 80,4 (19,9) 83,3 33,3;100	24 82,6 (17,4) 83,3 50;100
Woche 18		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	40 85 (21,9) 100 33,3;100	20 81,7 (20,2) 83,3 33,3;100
Woche 27		
N[d] Mittelwert (SD) Median Min, Max	33 80,3 (25,8) 100 0;100	12 70,8 (34,9) 83,3 0;100

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 407[a]	
	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] N[c] = 55	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c] = 52
Woche 36		
N[d]	15	7
Mittelwert (SD)	83,3 (19,9)	92,9 (13,1)
Median	83,3	100
Min, Max	33,3;100	66,7;100
Woche 45		
N[d]	9	4
Mittelwert (SD)	87 (23,2)	87,5 (16)
Median	100	91,7
Min, Max	33,3;100	66,7;100

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl 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; nab: Nanoparticle bound; 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 4-89: Longitudinale Analyse: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items

Aus Tabelle 4-157 und Abbildung 4-89 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Soziale Funktion zwischen einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und platinbasierter Chemotherapie kaum unterscheiden. Die Werte bleiben auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch und steigen leicht an. 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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.1.4 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 4-158 Übersicht der ausgewerteten Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Endpunktkategorie	**KEYNOTE 407**	**KEYNOTE 042**	**ITC KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Tabelle 4-164	Tabelle 4-165	Tabelle 4-179
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Tabelle 4-164	Tabelle 4-165	Tabelle 4-179
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Tabelle 4-164	Tabelle 4-165	Tabelle 4-179
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignisse	Tabelle 4-164	Tabelle 4-165	Tabelle 4-179
Spezifische unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT			
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)	Tabelle 4-167	Tabelle 4-171	Tabelle 4-180
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)	Tabelle 4-168	Tabelle 4-172	Tabelle 4-181
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)	Tabelle 4-169	Tabelle 4-173	Tabelle 4-182
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (SOC)	Tabelle 4-170	Tabelle 4-174	Tabelle 4-183
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse			
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	Tabelle 4-175	Tabelle 4-177	Tabelle 4-184
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	Tabelle 4-175	Tabelle 4-177	Tabelle 4-184

Endpunktkategorie	KEYNOTE 407	KEYNOTE 042	ITC KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Tabelle 4-175	Tabelle 4-177	Tabelle 4-184
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)	Tabelle 4-176	Tabelle 4-178	Tabelle 4-185
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITC: Indirekter Vergleich; 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 4-159: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	Vergleichstherapie
1	KEYNOTE 407	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel	Platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel)
3	KEYNOTE 042	Pembrolizumab-Monotherapie	Platinbasierte Chemotherapie[a]
a: Folgende platinbasierte Chemotherapien standen in der Studie KEYNOTE 042 als Option zur Verfügung: Carboplatin + Pemetrexed und Carboplatin + Paclitaxel. Um eine Vergleichbarkeit des Brückenkomparators für den indirekten Vergleich herzustellen, sind aus diesen Kombinationschemotherapien jedoch nur die Kombinationen aus Carboplatin + Paclitaxel für den indirekten Vergleich betrachtet worden.			

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 4-90: Evidenznetzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und Pembrolizumab-Monotherapie
Nab: Nanoparticle bound
Quelle: eigene Darstellung

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

Tabelle 4-160: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 407	Die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Studienmedikation bis zum ersten Auftreten des 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 Schwerwiegende unerwünschte 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 wurde zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt Ein Unerwünschtes Ereignis gesamt 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:
  - zum Tod führte oder
  - lebensbedrohlich war (der Studienteilnehmer war aus Sicht des Prüfarztes unmittelbar vom Tode bedroht, zu dem Zeitpunkt als es eintrat) oder
  - zu einer andauernden oder signifikanten Behinderung/Invalidität führte (substantielle Unterbrechung von der Fähigkeit, sein normales Leben weiter zu führen) oder
  - zu einer Hospitalisierung oder der Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes führte (Hospitalisierung wurde definiert als jegliche Krankenhausbehandlung, unabhängig von der Länge des Krankenhausaufenthaltes) oder
  - eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war oder
  - eine neue Krebserkrankung (nicht die in der Studie untersuchte Tumorerkrankung) war oder
  - mit einer Überdosis assoziiert war (eine Überdosis war definiert als die Einnahme der 5-fachen Dosis von Pembrolizumab oder mehr als 20 % der Chemotherapiegabe) oder
  - 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

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 waren in der Studie KEYNOTE 407 (wie in allen KEYNOTE-Studien) 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 042	Die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Studienmedikation bis zum ersten Auftreten des 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 Schwerwiegende unerwünschte 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 wurde zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt Ein Unerwünschtes Ereignis gesamt 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: ○ zum Tod führte oder ○ lebensbedrohlich war (der Studienteilnehmer war aus Sicht des Prüfarztes unmittelbar vom Tode bedroht, zu dem Zeitpunkt als es eintrat) oder ○ zu einer andauernden oder signifikanten Behinderung/Invalidität führte (substantielle Unterbrechung von der Fähigkeit, sein normales Leben weiter zu führen) oder ○ zu einer Hospitalisierung oder der Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes führte (Hospitalisierung wurde definiert als jegliche Krankenhausbehandlung, unabhängig von der Länge des Krankenhausaufenthaltes) oder ○ eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war oder ○ eine neue Krebserkrankung (nicht die in der Studie untersuchte Tumorerkrankung) war oder ○ mit einer Überdosis assoziiert war (eine Überdosis war definiert als die Einnahme der 5-fachen Dosis von Pembrolizumab oder mehr als 20 % der Chemotherapiegabe) oder ○ 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 **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 waren in der Studie KEYNOTE 042 (wie in allen KEYNOTE-Studien) 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 Term; SOC: Systemorganklasse

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

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

Tabelle 4-161: 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 407	niedrig	ja	ja[a]	ja	ja[b]	niedrig
KEYNOTE 042	niedrig	nein	ja[a]	ja	ja[c]	niedrig

a: ASaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zusätzlich begründet sich die TPC Survey Population auf der Therapieentscheidung vor Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip beibehalten wurde.

b: Aus der Studie KEYNOTE 407 wurde lediglich die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für die hier dargestellten Ergebnisse betrachtet. Ferner wurde diese Teilpopulation auf die jeweilige TPC Survey Population (Befragung der Prüfärzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) eingeschränkt.

c: Aus der Studie KEYNOTE 042 wurden für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Plattenepithelkarzinom, einer Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % im metastasierenden Stadium der Erkrankung, sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel 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.

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 407

Die Studie KEYNOTE 407 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie. Sowohl die Patienten als auch das Prüfpersonal waren über den gesamten Behandlungsverlauf verblindet.

Für die Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse wurden alle Ereignisse einschließlich einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 30 Tagen bei Unerwünschten Ereignissen und von bis zu 90 Tagen bei Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, berücksichtigt. Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 407 wird die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für die hier dargestellten Ergebnisse basierend auf 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 4-162: Beobachtungs- und Behandlungszeiten der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 407[a]	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]	Platinbasierte Chemotherapie[b]	Total
Behandlungsdauer (in Monaten)[c]			
N[g]	55	53	108
Median [Min; Max]	5,6 [0,0; 14,4]	3,2 [0,0; 17,9]	4,8 [0,0; 17,9]
Mittelwert (SD)	5,8 (3,8)	3,8 (3,4)	4,8 (3,7)
Beobachtungsdauer			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[d]			
N[g]	55	53	108
Median [Min; Max]	8,3 [0,4; 17,4]	5,5 [0,1; 20,9]	6,6 [0,1; 20,9]
Mittelwert (SD)	8,2 (4,3)	5,7 (3,9)	7,0 (4,2)
Gesamtüberleben[e]			
N[h]	55	53	108
Median [Min; Max]	8,1 [0,4; 14,7]	5,9 [0,1; 18,1]	7,5 [0,1; 18,1]
Mittelwert (SD)	8,2 (3,8)	6,7 (4,5)	7,4 (4,2)
Nachbeobachtungszeit[f]			
N[h]	55	53	108
Median [Min; Max]	8,1 [0,4; 14,7]	6,2 [0,1; 18,4]	7,6 [0,1; 18,4]
Mittelwert (SD)	8,2 (3,9)	6,8 (4,5)	7,5 (4,2)

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
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 Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %
h: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Nab: Nanoparticle bound; 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 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel mit 8,2 Monaten (SD: 4,3) länger im Vergleich zum platinbasierten Chemotherapie-Arm (5,7 Monate; SD: 3,9). Auch die mediane Beobachtungsdauer war unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel mit 8,3 Monaten länger als im platinbasierten Chemotherapie-Arm 5,5 Monate (Tabelle 4-162). Aus diesem Grund wird zur Analyse der Unerwünschten Ereignisse jeweils die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses herangezogen (TTE).

Die Einteilung in Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) wurde nach klar definierten Richtlinien vorgenommen, womit eine objektive Auswertung gewährleistet wird.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für alle in Unerwünschte Ereignisse, Spezifische unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) enthaltenen Endpunkte als niedrig zu betrachten.

KEYNOTE 042

Die Studie KEYNOTE 042 ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Zulassungsstudie. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 042 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

Für die Analyse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse wurden alle Ereignisse einschließlich einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 30 Tagen bei Unerwünschten Ereignissen und von bis zu 90 Tagen bei Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, berücksichtigt. Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 042 wurde die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % im metastasierenden Stadium mit plattenepithelialer Histologie für die hier dargestellten Ergebnisse basierend auf 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 4-163: 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]	57	61	118
Median [Min; Max]	6,3 [0,0; 27,3]	3,5 [0,0; 26,8]	3,5 [0,0; 27,3]
Mittelwert (SD)	8,1 (7,8)	3,3 (3,3)	5,6 (6,3)
Beobachtungsdauer			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[d]			
N[g]	57	61	118
Median [Min; Max]	9,2 [0,3; 30,3]	6,4 [0,4; 29,7]	6,4 [0,3; 30,3]
Mittelwert (SD)	10,6 (8,2)	6,0 (3,5)	8,2 (6,6)
Gesamtüberleben[e]			
N[h]	57	63	120
Median [Min; Max]	13,6 [0,3; 34,5]	8,8 [0,2; 29,2]	10,9 [0,2; 34,5]
Mittelwert (SD)	13,3 (9,2)	10,2 (6,5)	11,7 (8,0)
Nachbeobachtungszeit[f]			
N[h]	57	63	120
Median [Min; Max]	13,6 [0,3; 34,7]	9,0 [0,2; 29,2]	11,2 [0,2; 34,7]
Mittelwert (SD)	13,4 (9,2)	10,7 (6,9)	12,0 (8,1)

a: Datenschnitt: 26.02.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
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

Studie: KEYNOTE 042[a]	Pembrolizumab-Monotherapie	Platinbasierte Chemotherapie[b]	Total
g: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, plattenepitheliale Histologie im Stadium IV und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel Therapie h: Anzahl Patienten: Intention to Treat, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, plattenepitheliale Histologie im Stadium IV und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel Therapie 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-Monotherapie mit 10,6 Monaten (SD: 8,2) länger im Vergleich zum platinbasierten Chemotherapie-Arm (6 Monate; SD: 3,5). Auch die mediane Beobachtungsdauer war unter Pembrolizumab-Monotherapie mit 9,2 Monaten länger als im platinbasierten Chemotherapie-Arm 6,4 Monate (Tabelle 4-163). Aus diesem Grund wird zur Analyse der Unerwünschten Ereignisse jeweils die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses herangezogen (TTE).

Die Einteilung in Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) wurde nach klar definierten Richtlinien vorgenommen, womit eine objektive Auswertung gewährleistet wird.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für alle in 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 den Endpunkt 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 der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-164: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus RCT mit dem zbAM

Studie: KEYNOTE 407[a]	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie	
	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	55	55 (100,0)	0,9 [0,4; 1,1]	53	49 (92,5)	1,0 [0,6; 1,1]	1,18 [0,80; 1,74]	0,397
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	55	24 (43,6)	Nicht erreicht [12,0; -]	53	16 (30,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,40 [0,75; 2,65]	0,293
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	55	45 (81,8)	5,3 [2,1; 9,0]	53	33 (62,3)	8,0 [2,3; 14,3]	1,27 [0,81; 1,99]	0,298
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	55	15 (27,3)	Nicht erreicht [46,4; -]	53	6 (11,3)	53,1 [53,1; -]	1,63 [0,62; 4,26]	0,323

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated Population, 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)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für die Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 407 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC ein HR von 1,18 (95 %-KI: [0,80; 1,74]; p = 0,397) (Tabelle 4-164 und Abbildung 4-91). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Fast jeder Patient erfuhr im Laufe der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis (100 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. 92,5 % unter platinbasierter Chemotherapie).

Abbildung 4-91: 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 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 407 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC ein HR von 1,40 (95 %-KI: [0,75; 2,65]; p = 0,293) (Tabelle 4-164 und Abbildung 4-92). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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 407 unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel häufiger auf (43,6 %) im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (30,2 %).

Abbildung 4-92: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 407 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC ein HR von 1,27 (95 %-KI: [0,81; 1,99]; p = 0,298) (Tabelle 4-164 und Abbildung 4-93). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 407 unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel häufiger auf (81,8 %) im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (62,3 %).

Abbildung 4-93: 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 % der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 407 für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC ein HR von 1,63 (95 %-KI: [0,62; 4,26]; p = 0,323) (Tabelle 4-164 und Abbildung 4-94). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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 407 unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel häufiger auf (27,3 %) im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (11,3 %).

Abbildung 4-94: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-165: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 042 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit dem zbAM

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	57	54 (94,7)	3,0 [2,1; 4,3]	61	60 (98,4)	0,6 [0,4; 1,1]	0,48 [0,33; 0,70]	< 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	57	19 (33,3)	105,6 [44,3; -]	61	17 (27,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,44; 1,79]	0,746
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	57	25 (43,9)	48,3 [36,1; 107,0]	61	27 (44,3)	23,0 [9,7; 76,1]	0,44 [0,23; 0,84]	0,013
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	57	12 (21,1)	Nicht erreicht [82,9; -]	61	8 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,39; 2,75]	0,952

a: Datenschnitt: 26.02.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, plattenepitheliale Histologie im Stadium IV und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel 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; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 042 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem plattenepithelialem NSCLC ein HR von 0,48 (95 %-KI: [0,33; 0,70]; p < 0,001) (Tabelle 4-165 und Abbildung 4-95). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist statistisch signifikant zugunsten der Pembrolizumab-Monotherapie. Fast jeder Patient erfuhr im Laufe der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis (94,7 % unter Pembrolizumab-Monotherapie vs. 98,4 % unter platinbasierter Chemotherapie).

Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-95: 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 042 (Datenschnitt 26.02.2018)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für 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 plattenepithelialem NSCLC ein HR von 0,89 (95 %-KI: [0,44; 1,79]; p = 0,746 (Tabelle 4-165 und Abbildung 4-96). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit einer plattenepithelialen Histologie aus der Studie KEYNOTE 042 unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 33,3 % der Patienten auf, im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 27,9 % der Patienten.

Abbildung 4-96: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Für 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 plattenepithelialem NSCLC ein HR von 0,44 (95 %-KI: [0,23; 0,84]; p = 0,013) (Tabelle 4-165 und Abbildung 4-97). 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 zugunsten der Pembrolizumab-Monotherapie. Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) traten in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit einer plattenepithelialen Histologie aus der Studie KEYNOTE 042 unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 43,9 % der Patienten auf, im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 44,3 % der Patienten.

Abbildung 4-97: 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 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018)

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Für 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 plattenepithelialem NSCLC ein HR von 1,03 (95 %-KI: [0,39; 2,75]; p = 0,952) (Tabelle 4-165 und Abbildung 4-98). 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 21,1 % der Patienten auf, im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 13,1 % der Patienten.

Abbildung 4-98: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018)

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) und Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen gegliedert nach SOC und PT

Im folgendem werden Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) und Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen gegliedert nach SOC für die Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 separat dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl an relevanten Patienten wird auf eine Darstellung der Ergebnisse für die Studie KEYNOTE 024 verzichtet. Die Systematik zur Darstellung richtet sich hierbei nach dem in Tabelle 4-166 beschrieben Vorgehen.

Tabelle 4-166: Systematik zur Darstellung der 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 Ereignisse	Inzidenz ≥ 0%	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant UND Häufigkeit des PT ≥ 1 % in einem der Behandlungsarme
PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse			

Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 407

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
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	55	46 (83,6)	5,6 [3,1; 8,3]	53	28 (52,8)	6,6 [5,0; -]	1,67 [1,04; 2,67]	0,034
Herzerkrankungen	55	5 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	53	3 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,35; 6,18]	0,596
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	3 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,27 [0,03; 2,60]	0,256
Endokrine Erkrankungen	55	7 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,10; 13,39]	0,906
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55	36 (65,5)	3,3 [1,0; 12,4]	53	32 (60,4)	3,6 [1,6; 22,9]	1,11 [0,69; 1,78]	0,673
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55	33 (60,0)	9,7 [3,1; 51,0]	53	27 (50,9)	22,9 [3,4; 50,6]	1,05 [0,63; 1,75]	0,860
Leber- und Gallenerkrankungen	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,05; 14,06]	0,927
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	55	27 (49,1)	30,7 [9,7; -]	53	18 (34,0)	38,6 [20,9; -]	1,38 [0,76; 2,51]	0,289
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	53	6 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,22 [0,04; 1,13]	0,070
Untersuchungen	55	28 (50,9)	24,0 [11,6; -]	53	16 (30,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [0,83; 2,85]	0,167
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	55	23 (41,8)	Nicht erreicht [6,3; -]	53	24 (45,3)	20,6 [3,4; -]	0,85 [0,48; 1,50]	0,565
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	55	24 (43,6)	29,4 [10,4; -]	53	16 (30,2)	Nicht erreicht [20,6; -]	1,32 [0,70; 2,50]	0,389
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht	53	2 (3,8)	Nicht erreicht	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 407[a]	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie	
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]**
(einschließlich Zysten und Polypen)			[-; -]			[-; -]		
Erkrankungen des Nervensystems	55	29 (52,7)	14,3 [4,7; -]	53	23 (43,4)	18,7 [6,6; -]	1,19 [0,69; 2,06]	0,536
Produkt-assoziierte Probleme	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	55	9 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	53	10 (18,9)	Nicht erreicht [33,3; -]	0,69 [0,28; 1,71]	0,421
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	55	6 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	53	4 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,39 [0,39; 4,93]	0,615
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	1 (1,9)	Nicht erreicht [39,4; -]	0,57 [0,03; 9,47]	0,697
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	55	26 (47,3)	35,0 [13,3; -]	53	20 (37,7)	Nicht erreicht [11,9; -]	1,06 [0,59; 1,91]	0,854
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	55	28 (50,9)	9,6 [4,0; -]	53	24 (45,3)	9,3 [3,9; -]	1,07 [0,62; 1,85]	0,805
Gefäßerkrankungen	55	6 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	53	10 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,48 [0,17; 1,33]	0,158

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated Population, 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)

KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar;; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 407 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % in den folgenden SOC für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ein statistisch signifikanter Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (Tabelle 4-167):

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 4-99): Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 83,6 % vs. platinbasierte Chemotherapie 52,8 % (HR: 1,67; 95%-KI: [1,04; 2,67]; p = 0,034)

- Anaemie (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 61,8 % vs. platinbasierte Chemotherapie 39,6 %)
- Neutropenie (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 34,5 % vs. platinbasierte Chemotherapie 32,1 %)
- Thrombozytopenie (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 27,3 % vs. platinbasierte Chemotherapie 17,0 %)

Abbildung 4-99: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 407

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
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	55	5 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,32 [0,45; 11,96]	0,314
Herzerkrankungen	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,22; 7,76]	0,778
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,12; 6,02]	0,867
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,43 [0,25; 23,54]	0,443
Leber- und Gallenerkrankungen	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	55	9 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	53	7 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,44; 3,16]	0,748
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
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]**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,06; 14,97]	0,963
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	55	6 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	53	4 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,33; 4,27]	0,786
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,11; 5,87]	0,845

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated Population, 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)

KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar;; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 407 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in

Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-168).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 407

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
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	55	20 (36,4)	Nicht erreicht [9,0; -]	53	17 (32,1)	Nicht erreicht [12,0; -]	1,03 [0,54; 1,96]	0,940
Herzerkrankungen	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,21; 7,55]	0,803
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55	5 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	53	4 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,27; 3,85]	0,976
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55	7 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	53	3 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [0,48; 7,27]	0,367
Leber- und Gallenerkrankungen	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	55	11 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	8 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,49; 3,04]	0,671
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	55	9 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	53	5 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [0,50; 4,54]	0,465
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	55	4 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	53	4 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,23; 3,66]	0,902

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
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]**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	53	5 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,26 [0,05; 1,40]	0,118
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	55	4 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,56 [0,40; 31,87]	0,256
Produkt-assoziierte Probleme	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,11; 5,78]	0,826
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	55	5 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	53	4 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,25; 3,64]	0,952
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,11; 5,59]	0,798

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated Population, 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)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 407 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) in keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit

Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-169).

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 407

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
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	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,05; 13,62]	0,910
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [46,4; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	55	6 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
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]**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [50,6; -]	53	1 (1,9)	Nicht erreicht [53,1; -]	1,08 [0,09; 12,47]	0,949
Produkt-assoziierte Probleme	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,16; 6,16]	0,988
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated Population, 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)

KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 407 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in

Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-170).

Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-171: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC für die TPC Survey 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	57	10 (17,5)	Nicht erreicht [-; -]	61	25 (41,0)	Nicht erreicht [12,0; -]	0,18 [0,07; 0,48]	< 0,001
Herzerkrankungen	57	3 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	61	2 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,69 [0,28; 10,09]	0,568
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,20 [0,00; 10,55]	0,427
Endokrine Erkrankungen	57	5 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	57	4 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	42,4 [-; -]	3,64 [0,38; 34,68]	0,261
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	57	23 (40,4)	75,4 [19,3; 105,6]	61	21 (34,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,46; 1,57]	0,598
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	57	29 (50,9)	27,1 [14,3; 57,1]	61	30 (49,2)	23,3 [9,6; 72,4]	0,72 [0,42; 1,25]	0,242
Leber- und Gallenerkrankungen	57	8 (14,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	5,91 [0,70; 50,16]	0,103
Erkrankungen des Immunsystems	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	5 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	57	20 (35,1)	41,6 [32,0; -]	61	15 (24,6)	23,0 [23,0; -]	0,75 [0,35; 1,62]	0,470
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	57	6 (10,5)	Nicht erreicht [68,0; -]	61	3 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,34 [0,30; 5,93]	0,697
Untersuchungen	57	30 (52,6)	33,0 [20,9; 44,7]	61	21 (34,4)	24,1 [19,4; 24,1]	0,88 [0,47; 1,67]	0,701
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	57	12 (21,1)	Nicht erreicht [60,1; -]	61	17 (27,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,58 [0,27; 1,28]	0,178
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	57	22 (38,6)	53,3 [21,4; -]	61	25 (41,0)	Nicht erreicht [7,6; -]	0,56 [0,30; 1,06]	0,074
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	57	5 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,58 [0,39; 33,19]	0,262

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 Nervensystems	57	8 (14,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	25 (41,0)	76,1 [9,4; 76,1]	0,14 [0,05; 0,35]	< 0,001
Produkt-assoziierte Probleme	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	57	5 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	3 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,90 [0,45; 7,95]	0,381
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	57	4 (7,0)	Nicht erreicht [63,0; -]	61	3 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,09; 3,42]	0,528
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	57	27 (47,4)	28,7 [11,9; -]	61	15 (24,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,96 [1,02; 3,74]	0,043
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	57	18 (31,6)	45,1 [37,1; -]	61	30 (49,2)	12,1 [3,1; -]	0,33 [0,17; 0,65]	0,001
Gefäßerkrankungen	57	2 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	61	4 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,10; 3,05]	0,501

a: Datenschnitt: 26.02.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, plattenepitheliale Histologie im Stadium IV und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel 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; nab: Nanoparticle bound; 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 TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % in den folgenden SOC für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-171):

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 4-100): Pembrolizumab-Monotherapie 17,5 % vs. platinbasierte Chemotherapie 41,0 % (HR: 0,18; 95%-KI: [0,07; 0,48]; p < 0,001)
    - Anaemie (Pembrolizumab-Monotherapie 12,3 % vs. platinbasierte Chemotherapie 29,5 %)

- Erkrankungen des Nervensystems (Abbildung 4-101Pembrolizumab-Monotherapie 14,0 % vs. platinbasierte Chemotherapie 41,0 % (HR: 0,14; 95%-KI: [0,05; 0,35]; p < 0,001)
    - Periphere sensorische Neuropathie (Pembrolizumab-Monotherapie 1,8 % vs. platinbasierte Chemotherapie 11,5 %)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 4-102): Pembrolizumab-Monotherapie 31,6 % vs. platinbasierte Chemotherapie 49,2 % (HR: 0,33; 95%-KI: [0,17; 0,65]; p = 0,001)
    - Alopezie (Pembrolizumab-Monotherapie 0 % vs. platinbasierte Chemotherapie 47,2 %)
    - Ausschlag (Pembrolizumab-Monotherapie 15,8 % vs. platinbasierte Chemotherapie 1,6 %)
    - Juckreiz (Pembrolizumab-Monotherapie 12,3 % vs. platinbasierte Chemotherapie 1,6 %)

Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-100: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018)

Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-101: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018)

Abbildung 4-102: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018)

In der Studie KEYNOTE 042 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % in den folgenden SOC für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-171):

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 4-103): Pembrolizumab-Monotherapie 47,4 % vs. platinbasierte Chemotherapie 24,6 % (HR: 1,96; 95%-KI: [1,02; 3,74]; p < 0,043)
    - Dyspnoe (Pembrolizumab-Monotherapie 17,5 % vs. platinbasierte Chemotherapie 9,8 %)
    - Hämoptoe (Pembrolizumab-Monotherapie 17,5 % vs. platinbasierte Chemotherapie 4,9 %)
    - Husten (Pembrolizumab-Monotherapie 14,0 % vs. platinbasierte Chemotherapie 8,2 %)

Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-103: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei Unerwünschten Ereignissen gesamt der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-172: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC für die TPC Survey 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	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	2 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	57	2 (3,5)	Nicht erreicht [105,6; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,07; 17,49]	0,949
Leber- und Gallenerkrankungen	57	2 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,17 [0,08; 17,37]	0,910
Erkrankungen des Immunsystems	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	57	6 (10,5)	Nicht erreicht [83,3; -]	61	6 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,24; 2,70]	0,719
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,07; 17,23]	0,958
Untersuchungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	57	2 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,08; 17,33]	0,904
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,07; 19,02]	0,903

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 Nervensystems	57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	2 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,20 [0,01; 3,42]	0,269
Produkt-assoziierte Probleme	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	57	6 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	61	4 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,40 [0,38; 5,17]	0,616
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 26.02.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, plattenepitheliale Histologie im Stadium IV und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel 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; 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 TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-172).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC für die TPC Survey 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	57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	7 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,15 [0,02; 1,26]	0,081
Herzerkrankungen	57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	57	2 (3,5)	Nicht erreicht [107,0; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,41 [0,11; 17,62]	0,791
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	57	3 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	61	4 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,12; 3,10]	0,549
Leber- und Gallenerkrankungen	57	3 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,27 [0,21; 24,48]	0,499
Erkrankungen des Immunsystems	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	57	6 (10,5)	Nicht erreicht [83,3; -]	61	7 (11,5)	Nicht erreicht [23,0; -]	0,45 [0,12; 1,63]	0,224
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,07; 17,63]	0,945
Untersuchungen	57	4 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	7 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,16 [0,03; 0,79]	0,024
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	57	3 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	61	4 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,58 [0,11; 2,99]	0,516
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	2 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,17 [0,01; 3,32]	0,241

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]**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	57	2 (3,5)	Nicht erreicht [102,6; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,05; 10,10]	0,808
Erkrankungen des Nervensystems	57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	5 (8,2)	76,1 [-; -]	0,05 [0,00; 0,57]	0,017
Produkt-assoziierte Probleme	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	57	5 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	5 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,17; 2,81]	0,615
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	57	3 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,35 [0,22; 25,32]	0,480
Gefäßerkrankungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	2 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 26.02.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, plattenepitheliale Histologie im Stadium IV und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel 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; 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 TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % in den folgenden SOC für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-171):

- Untersuchungen (Abbildung 4-104): Pembrolizumab-Monotherapie 7,0 % vs. platinbasierte Chemotherapie 11,5 % (HR: 0,16; 95%-KI: [0,03; 0,79]; p < 0,024)
    - Alaninaminotransferase erhöht (Pembrolizumab-Monotherapie 5,3 % vs. platinbasierte Chemotherapie 1,6 %)

  - Neutrophilenzahl erniedrigt (Pembrolizumab-Monotherapie 0 % vs. platinbasierte Chemotherapie 6,6 %)
  - Leukozytenzahl erniedrigt (Pembrolizumab-Monotherapie 0 % vs. platinbasierte Chemotherapie 3,3 %)

- Erkrankungen des Nervensystems (Abbildung 4-105): Pembrolizumab-Monotherapie 1,8 % vs. platinbasierte Chemotherapie 8,2 % (HR: 0,05; 95%-KI: [0,00; 0,57]; p < 0,017)

Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-104: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018)

Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-105: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018)

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-174: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC für die TPC Survey 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	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	57	3 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	57	2 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,08; 16,99]	0,923
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	57	3 (5,3)	Nicht erreicht [82,9; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	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]**	
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)	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	2 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	57	3 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,35 [0,35; 32,25]	0,295
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 26.02.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, plattenepitheliale Histologie im Stadium IV und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel 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; 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 TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-174).

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Tabelle 4-175: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 407

Studie: KEYNOTE 407[a]	Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]			Platinbasierte Chemotherapie[b]			Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie	
	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	55	14 (25,5)	Nicht erreicht [-; -]	53	3 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,58 [1,02; 12,52]	0,046
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	55	6 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated Population, 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)

KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt aus der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 407 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines Immunvermittelten unerwünschten Ereignisses gesamt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 3,58; 95 %-KI [1,02; 12,52]; p = 0,046) (Tabelle 4-175 und Abbildung 4-106).

Database Cutoff Date: 03APR2018

Abbildung 4-106: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 407 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: n.a.; 95 %-KI: [n.a.; n.a.]; p = n.a.) (Tabelle 4-175 und Abbildung 4-107).

Abbildung 4-107: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 407 bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines Schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignisses gesamt (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: n.a.; 95 %-KI: [n.a.; n.a.]; p = n.a.) (Tabelle 4-175 und Abbildung 4-108).

Abbildung 4-108: 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 % der Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt: 03.04.2018)

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) für die Endpunktkategorie Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) gesamt gegliedert nach SOC und PT

Tabelle 4-176: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 407

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
Immunvermittelte 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	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	55	7 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,05; 14,06]	0,927
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE 407[a]	**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab + Platinbasierte Chemotherapie[b] vs. Platinbasierte Chemotherapie**	
Immunvermittelte 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]**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	55	5 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,48 [0,40; 30,41]	0,259
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 03.04.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated Population, 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)

KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

In der Studie KEYNOTE 407 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt in keiner

SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (Tabelle 4-176). Aufgrund der geringen Ereigniszahlen konnte für den Großteil der SOC kein Effektschätzer berechnet werden.

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) für die Endpunktkategorie Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Tabelle 4-177: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) gesamt für die TPC Survey 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 gesamt	57	13 (22,8)	105,6 [51,0; -]	61	5 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,67 [0,55; 5,05]	0,364
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	57	7 (12,3)	Nicht erreicht [105,6; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	57	9 (15,8)	Nicht erreicht [107,0; -]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	4,95 [0,57; 42,65]	0,146

a: Datenschnitt: 26.02.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, plattenepitheliale Histologie im Stadium IV und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel 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; n.a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt aus der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 042 für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem plattenepithelialem NSCLC ein HR von 1,67 (95 %-KI: [0,55; 5,05]; p = 0,364) (Tabelle 4-177 und Abbildung 4-109). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Immunvermittelte unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse traten in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit einer plattenepithelialen Histologie aus der Studie KEYNOTE 042 unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 22,8 % der Patienten auf, im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 8,2 % der Patienten.

Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-109: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt: 26.02.2018)

Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 042 für den Endpunkt Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem plattenepithelialem NSCLC konnte das HR von nicht berechnet werden (Tabelle 4-177 und Abbildung 4-110). Der Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse traten in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit einer plattenepithelialen Histologie aus der Studie KEYNOTE 042 unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 12,3 % der Patienten auf, im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 0 % der Patienten.

n at risk

Pembrolizumab Monotherapy	57	51	36	31	26	18	13	8	8	8	7	4	1	0
Platinum–Chemotherapy	61	57	49	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0

Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 4-110: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt: 26.02.2018)

Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich in der Studie KEYNOTE 042 für den Endpunkt Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit metastasierendem plattenepithelialem NSCLC ein HR von 4,95 (95 %-KI: [0,57; 42,65]; p = 0,146) (Tabelle 4-177 und Abbildung 4-111). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) von Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ist nicht statistisch signifikant. Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) traten in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit einer plattenepithelialen Histologie aus der Studie KEYNOTE 042 unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 15,8 % der Patienten auf, im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 1,6 % der Patienten.

Abbildung 4-111: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Grad 3-5) für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt: 26.02.2018)

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt (AEOSI) gegliedert nach SOC und PT

Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018)

Studie: KEYNOTE 042[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[b]**			**Pembrolizumab Monotherapie vs. Platinbasierte Chemotherapie[b]**	
Immunvermittelte 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	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	57	4 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	57	1 (1,8)	Nicht erreicht [105,6; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	57	2 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	5 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	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]**	
Immunvermittelte 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)	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	57	4 (7,0)	Nicht erreicht [69,1; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	57	3 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 26.02.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, plattenepitheliale Histologie im Stadium IV und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel 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; 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 TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt in keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien (Tabelle 4-178).

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 aus dem indirekten Vergleich (TPC Survey Population für PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 in der Patientenpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Unerwünschte Ereignisse gesamt												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	55 (100,0)	0,9 [0,4;1,1]				53	49 (92,5)	1,0 [0,6;1,1]	1,18 [0,80;1,74]	2,48	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	54 (94,7)	3,0 [2,1;4,3]	61	60 (98,4)	0,6 [0,4;1,1]	0,48 [0,33;0,70]	[1,44;4,27]	0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	24 (43,6)	Nicht erreicht [12,0;-]				53	16 (30,2)	Nicht erreicht [-;-]	1,40 [0,75;2,65]	1,58	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	19 (33,3)	105,6 [44,3;-]	61	17 (27,9)	Nicht erreicht [-;-]	0,89 [0,44;1,79]	[0,61;4,04]	0,344
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	45 (81,8)	5,3 [2,1;9,0]				53	33 (62,3)	8,0 [2,3;14,3]	1,27 [0,81;1,99]	2,85	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	25 (43,9)	48,3 [36,1;107,0]	61	27 (44,3)	23,0 [9,7;76,1]	0,44 [0,23;0,84]	[1,30;6,24]	0,009
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	15 (27,3)	Nicht erreicht [46,4;-]				53	6 (11,3)	53,1 [53,1;-]	1,63 [0,62;4,26]	1,58	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	12 (21,1)	Nicht erreicht [82,9;-]	61	8 (13,1)	Nicht erreicht [-;-]	1,03 [0,39;2,75]	[0,40;6,23]	0,516

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**

a: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel für KEYNOTE 407 und Carboplatin und Paclitaxel für KEYNOTE 042

b: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 407, sowie All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV, plattenepitheliale Histologie und zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel-Therapie für KEYNOTE 042

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate für KEYNOTE 407 und Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate für KEYNOTE 042.

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Chemotherapie (KEYNOTE 407) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 042))

f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler

g: Datenschnitt: 03.04.2018

h: Datenschnitt: 26.02.2018

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Unerwünschte Ereignisse gesamt aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich im indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC ein HR von 2,48 (95 %-KI: [1,44; 4,27]; p = 0,001) (Tabelle 4-179). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie ist statistisch signifikant. Fast jeder Patient erfuhr im Laufe der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis (100 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel: 100 %, Pembrolizumab-Monotherapie: 94,7 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich im indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC ein HR von 1,58 (95 %-KI: [0,61; 4,04]; p = 0,344) (Tabelle 4-179). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei 43,6 % und unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 33,3 %.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich im indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC ein HR von 2,85 (95 %-KI: [1,30; 6,24]; p = 0,009 (Tabelle 4-179). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie ist statistisch signifikant. Der Anteil an Patienten, die im Laufe der Studienteilnahme mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfuhren, liegt unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei 81,8 % und unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 43,9 %.

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich im indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC ein HR von 1,58 (95 %-KI: [0,40; 6,23]; p = 0,516 (Tabelle 4-179). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei 27,3 % und unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 21,1 %.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) und Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen gegliedert nach SOC und PT des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach SOC aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-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 407[g]	55	46 (83,6)	5,6 [3,1;8,3]				53	28 (52,8)	6,6 [5,0;-]	1,67 [1,04;2,67]	9,05	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	10 (17,5)	Nicht erreicht [-;-]	61	25 (41,0)	Nicht erreicht [12,0;-]	0,18 [0,07;0,48]	[3,10;26,39]	<0,001
Herzerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	5 (9,1)	Nicht erreicht [-;-]				53	3 (5,7)	Nicht erreicht [-;-]	1,47 [0,35;6,18]	0,87	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	3 (5,3)	Nicht erreicht [-;-]	61	2 (3,3)	Nicht erreicht [-;-]	1,69 [0,28;10,09]	[0,09;8,66]	0,909
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]				53	3 (5,7)	Nicht erreicht [-;-]	0,27 [0,03;2,60]	1,34	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	0,20 [0,00;10,55]	[0,01;128,99]	0,900

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Endokrine Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	7 (12,7)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	5 (8,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-;-]				53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-;-]	1,16 [0,10;13,39]	0,32	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	4 (7,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	42,4 [-;-]	3,64 [0,38;34,68]	[0,01;8,87]	0,500
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	36 (65,5)	3,3 [1,0;12,4]				53	32 (60,4)	3,6 [1,6;22,9]	1,11 [0,69;1,78]	1,31	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	23 (40,4)	75,4 [19,3;105,6]	61	21 (34,4)	Nicht erreicht [-;-]	0,85 [0,46;1,57]	[0,60;2,85]	0,500
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	33 (60,0)	9,7 [3,1;51,0]				53	27 (50,9)	22,9 [3,4;50,6]	1,05 [0,63;1,75]	1,45	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	29 (50,9)	27,1 [14,3;57,1]	61	30 (49,2)	23,3 [9,6;72,4]	0,72 [0,42;1,25]	[0,69;3,08]	0,329

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Leber- und Gallenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	8 (14,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	5,91 [0,70;50,16]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]				53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-;-]	0,88 [0,05;14,06]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	5 (8,2)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	27 (49,1)	30,7 [9,7;-]				53	18 (34,0)	38,6 [20,9;-]	1,38 [0,76;2,51]	1,83	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	20 (35,1)	41,6 [32,0;-]	61	15 (24,6)	23,0 [23,0;-]	0,75 [0,35;1,62]	[0,69;4,85]	0,222
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-;-]				53	6 (11,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,22 [0,04;1,13]	0,17	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	6 (10,5)	Nicht erreicht [68,0;-]	61	3 (4,9)	Nicht erreicht [-;-]	1,34 [0,30;5,93]	[0,02;1,50]	0,110

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Untersuchungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	28 (50,9)	24,0 [11,6;-]				53	16 (30,2)	Nicht erreicht [-;-]	1,54 [0,83;2,85]	1,75	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	30 (52,6)	33,0 [20,9;44,7]	61	21 (34,4)	24,1 [19,4;24,1]	0,88 [0,47;1,67]	[0,72;4,24]	0,217
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	23 (41,8)	Nicht erreicht [6,3;-]				53	24 (45,3)	20,6 [3,4;-]	0,85 [0,48;1,50]	1,45	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	12 (21,1)	Nicht erreicht [60,1;-]	61	17 (27,9)	Nicht erreicht [-;-]	0,58 [0,27;1,28]	[0,55;3,81]	0,456
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	24 (43,6)	29,4 [10,4;-]				53	16 (30,2)	Nicht erreicht [20,6;-]	1,32 [0,70;2,50]	2,36	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	22 (38,6)	53,3 [21,4;-]	61	25 (41,0)	Nicht erreicht [7,6;-]	0,56 [0,30;1,06]	[0,96;5,78]	0,061
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	5 (8,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	3,58 [0,39;33,19]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Erkrankungen des Nervensystems												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	29 (52,7)	14,3 [4,7;-]				53	23 (43,4)	18,7 [6,6;-]	1,19 [0,69;2,06]	8,61	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	8 (14,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	25 (41,0)	76,1 [9,4;76,1]	0,14 [0,05;0,35]	[2,93;25,33]	<0,001
Produkt-assoziierte Probleme												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	9 (16,4)	Nicht erreicht [-;-]				53	10 (18,9)	Nicht erreicht [33,3;-]	0,69 [0,28;1,71]	0,36	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	5 (8,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	3 (4,9)	Nicht erreicht [-;-]	1,90 [0,45;7,95]	[0,07;1,98]	0,242
Erkrankungen der Nieren und Harnwege												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	6 (10,9)	Nicht erreicht [-;-]				53	4 (7,5)	Nicht erreicht [-;-]	1,39 [0,39;4,93]	2,48	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	4 (7,0)	Nicht erreicht [63,0;-]	61	3 (4,9)	Nicht erreicht [-;-]	0,56 [0,09;3,42]	[0,27;22,68]	0,421

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]				53	1 (1,9)	Nicht erreicht [39,4;-]	0,57 [0,03;9,47]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	26 (47,3)	35,0 [13,3;-]				53	20 (37,7)	Nicht erreicht [11,9;-]	1,06 [0,59;1,91]	0,54	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	27 (47,4)	28,7 [11,9;-]	61	15 (24,6)	Nicht erreicht [-;-]	1,96 [1,02;3,74]	[0,22;1,30]	0,169
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	28 (50,9)	9,6 [4,0;-]				53	24 (45,3)	9,3 [3,9;-]	1,07 [0,62;1,85]	3,25	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	18 (31,6)	45,1 [37,1;-]	61	30 (49,2)	12,1 [3,1;-]	0,33 [0,17;0,65]	[1,37;7,71]	0,008
Gefäßerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	6 (10,9)	Nicht erreicht [-;-]				53	10 (18,9)	Nicht erreicht [-;-]	0,48 [0,17;1,33]	0,86	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	2 (3,5)	Nicht erreicht [-;-]	61	4 (6,6)	Nicht erreicht [-;-]	0,56 [0,10;3,05]	[0,12;6,23]	0,883

a: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel für KEYNOTE 407 und Carboplatin und Paclitaxel für KEYNOTE 042

b: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 407, sowie All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV, plattenepitheliale Histologie und zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel-Therapie für KEYNOTE 042

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-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 für KEYNOTE 407 und Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate für KEYNOTE 042.
e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Chemotherapie (KEYNOTE 407) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 042))
f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler
g: Datenschnitt: 03.04.2018
h: Datenschnitt: 26.02.2018

ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Im indirekten Vergleich auf Basis der der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in keiner SOC ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie (Tabelle 4-180):

Im indirekten Vergleich auf Basis der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in den folgenden SOC ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie (Tabelle 4-180):

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
  (83,6 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. 17,5 % unter Pembrolizumab-Monotherapie; HR: 9,05; 95 %-KI: [3,10; 26,39]; p < 0,001)

- Erkrankungen des Nervensystems
  (52,7 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. 14,0 % unter Pembrolizumab-Monotherapie; HR: 8,61; 95 %-KI: [2,93; 25,33]; p < 0,001)

- Erkrankungen des Haut und des Unterhautzellgewebes
  (50,9 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. 31,6 % unter Pembrolizumab-Monotherapie; HR: 3,25; 95 %-KI: [1,37; 7,71]; p = 0,008)

Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-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 407[g]	55	5 (9,1)	Nicht erreicht [-;-]				53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-;-]	2,32 [0,45;11,96]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	2 (3,3)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-;-]				53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-;-]	1,29 [0,22;7,76]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	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 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Endokrine Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-;-]				53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-;-]	0,85 [0,12;6,02]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	2 (3,5)	Nicht erreicht [105,6;-]	61	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 407[g]	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-;-]				53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-;-]	2,43 [0,25;23,54]	2,22	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	1,09 [0,07;17,49]	[0,06;80,02]	0,662

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Leber- und Gallenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	2 (3,5)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	1,17 [0,08;17,37]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	9 (16,4)	Nicht erreicht [-;-]				53	7 (13,2)	Nicht erreicht [-;-]	1,18 [0,44;3,16]	1,47	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	6 (10,5)	Nicht erreicht [83,3;-]	61	6 (9,8)	Nicht erreicht [-;-]	0,80 [0,24;2,70]	[0,31;7,03]	0,630
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	1,08 [0,07;17,23]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Untersuchungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	2 (3,5)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	1,18 [0,08;17,33]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	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 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	1,19 [0,07;19,02]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Erkrankungen des Nervensystems												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	2 (3,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,20 [0,01;3,42]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]				53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-;-]	0,94 [0,06;14,97]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	6 (10,9)	Nicht erreicht [-;-]				53	4 (7,5)	Nicht erreicht [-;-]	1,19 [0,33;4,27]	0,85	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	6 (10,5)	Nicht erreicht [-;-]	61	4 (6,6)	Nicht erreicht [-;-]	1,40 [0,38;5,17]	[0,14;5,31]	0,866
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-;-]				53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-;-]	0,82 [0,11;5,87]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**

a: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel für KEYNOTE 407 und Carboplatin und Paclitaxel für KEYNOTE 042

b: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 407, sowie All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV, plattenepitheliale Histologie und zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel-Therapie für KEYNOTE 042

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate für KEYNOTE 407 und Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate für KEYNOTE 042.

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Chemotherapie (KEYNOTE 407) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 042))

f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler

g: Datenschnitt: 03.04.2018

h: Datenschnitt: 26.02.2018

ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Im indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber Pembrolizumab-Monotherapie (Tabelle 4-181).

Tabelle 4-182: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-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 407[g]	55	20 (36,4)	Nicht erreicht [9,0;-]				53	17 (32,1)	Nicht erreicht [12,0;-]	1,03 [0,54;1,96]	6,64	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	7 (11,5)	Nicht erreicht [-;-]	0,15 [0,02;1,26]	[0,74;59,48]	0,091
Herzerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-;-]				53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-;-]	1,26 [0,21;7,55]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	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 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Endokrine Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	5 (9,1)	Nicht erreicht [-;-]				53	4 (7,5)	Nicht erreicht [-;-]	1,02 [0,27;3,85]	0,73	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	2 (3,5)	Nicht erreicht [107,0;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	1,41 [0,11;17,62]	[0,04;12,60]	0,826
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	7 (12,7)	Nicht erreicht [-;-]				53	3 (5,7)	Nicht erreicht [-;-]	1,87 [0,48;7,27]	3,08	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	3 (5,3)	Nicht erreicht [-;-]	61	4 (6,6)	Nicht erreicht [-;-]	0,61 [0,12;3,10]	[0,37;25,75]	0,299

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Leber- und Gallenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	3 (5,3)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	2,27 [0,21;24,48]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	11 (20,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	8 (15,1)	Nicht erreicht [-;-]	1,22 [0,49;3,04]	2,71	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	6 (10,5)	Nicht erreicht [83,3;-]	61	7 (11,5)	Nicht erreicht [23,0;-]	0,45 [0,12;1,63]	[0,56;13,14]	0,216
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	1,10 [0,07;17,63]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Untersuchungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	9 (16,4)	Nicht erreicht [-;-]				53	5 (9,4)	Nicht erreicht [-;-]	1,51 [0,50;4,54]	9,41	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	4 (7,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	7 (11,5)	Nicht erreicht [-;-]	0,16 [0,03;0,79]	[1,36;65,32]	0,023
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	4 (7,3)	Nicht erreicht [-;-]				53	4 (7,5)	Nicht erreicht [-;-]	0,92 [0,23;3,66]	1,58	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	3 (5,3)	Nicht erreicht [-;-]	61	4 (6,6)	Nicht erreicht [-;-]	0,58 [0,11;2,99]	[0,18;13,52]	0,677
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-;-]				53	5 (9,4)	Nicht erreicht [-;-]	0,26 [0,05;1,40]	1,57	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	2 (3,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,17 [0,01;3,32]	[0,05;47,98]	0,795
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	2 (3,5)	Nicht erreicht [102,6;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	0,72 [0,05;10,10]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Erkrankungen des Nervensystems												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	4 (7,3)	Nicht erreicht [-;-]				53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-;-]	3,56 [0,40;31,87]	79,05	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	5 (8,2)	76,1 [-;-]	0,05 [0,00;0,57]	[2,75;2271,73]	0,011
Produkt-assoziierte Probleme												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-;-]				53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-;-]	0,80 [0,11;5,78]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	5 (9,1)	Nicht erreicht [-;-]				53	4 (7,5)	Nicht erreicht [-;-]	0,96 [0,25;3,64]	1,37	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	5 (8,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	5 (8,2)	Nicht erreicht [-;-]	0,70 [0,17;2,81]	[0,20;9,41]	0,748
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	3 (5,3)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	2,35 [0,22;25,32]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-;-]				53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-;-]	0,77 [0,11;5,59]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	2 (3,3)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**

a: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel für KEYNOTE 407 und Carboplatin und Paclitaxel für KEYNOTE 042
b: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 407, sowie All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV, plattenepitheliale Histologie und zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel-Therapie für KEYNOTE 042
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate für KEYNOTE 407 und Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate für KEYNOTE 042.
e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Chemotherapie (KEYNOTE 407) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 042))
f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler
g: Datenschnitt: 03.04.2018
h: Datenschnitt: 26.02.2018

ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Im indirekten Vergleich auf Basis der der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) in keiner SOC ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie (Tabelle 4-182):

Im indirekten Vergleich auf Basis der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt in den folgenden SOC ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie (Tabelle 4-182):

- Untersuchungen
  (16,4 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. 7,0 % unter Pembrolizumab-Monotherapie; HR: 9,41; 95 %-KI: [1,36; 65,32]; p = 0,023)

- Erkrankungen des Nervensystems
  (7,3 % unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. 1,8 % unter Pembrolizumab-Monotherapie; HR: 79,05; 95 %-KI: [2,75; 2271,73]; p = 0,011)

Tabelle 4-183: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-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 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]				53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-;-]	0,85 [0,05;13,62]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	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 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Endokrine Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [46,4;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	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 407[g]	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Leber- und Gallenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	3 (5,3)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	6 (10,9)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	2 (3,5)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	1,14 [0,08;16,99]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Untersuchungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	3 (5,3)	Nicht erreicht [82,9;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	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 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Erkrankungen des Nervensystems												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [50,6;-]				53	1 (1,9)	Nicht erreicht [53,1;-]	1,08 [0,09;12,47]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	2 (3,3)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-;-]				53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-;-]	0,99 [0,16;6,16]	0,29	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	3 (5,3)	Nicht erreicht [-;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	3,35 [0,35;32,25]	[0,02;5,41]	0,410
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**

a: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel für KEYNOTE 407 und Carboplatin und Paclitaxel für KEYNOTE 042

b: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 407, sowie All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV, plattenepitheliale Histologie und zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel-Therapie für KEYNOTE 042

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate für KEYNOTE 407 und Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate für KEYNOTE 042.

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Chemotherapie (KEYNOTE 407) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 042))

f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler

g: Datenschnitt: 03.04.2018

h: Datenschnitt: 26.02.2018

ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Im indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber Pembrolizumab-Monotherapie (Tabelle 4-183).

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus dem indirekten Vergleich (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	14 (25,5)	Nicht erreicht [-;-]				53	3 (5,7)	Nicht erreicht [-;-]	3,58 [1,02;12,52]	2,14	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	13 (22,8)	105,6 [51,0;-]	61	5 (8,2)	Nicht erreicht [-;-]	1,67 [0,55;5,05]	[0,40;11,40]	0,371
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	6 (10,9)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	7 (12,3)	Nicht erreicht [105,6;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	9 (15,8)	Nicht erreicht [107,0;-]	61	1 (1,6)	Nicht erreicht [-;-]	4,95 [0,57;42,65]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**

a: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel für KEYNOTE 407 und Carboplatin und Paclitaxel für KEYNOTE 042

b: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 407, sowie All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV, plattenepitheliale Histologie und zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel-Therapie für KEYNOTE 042

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate für KEYNOTE 407 und Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate für KEYNOTE 042.

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Chemotherapie (KEYNOTE 407) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 042))

f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler

g: Datenschnitt: 03.04.2018

h: Datenschnitt: 26.02.2018

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt (AEOSI) aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich im indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC ein HR von 2,14 (95 %-KI: [0,40; 11,40]; p = 0,371) (Tabelle 4-184). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Immunvermittelten unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei 25,5 % und unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 22,8 %.

Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Schwerwiegende AEOSI) aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich im indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 für den Endpunkt Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Schwerwiegende AEOSI) bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC konnte das HR nicht berechnet werden (Tabelle 4-184). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Immunvermittelten unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie ist nicht statistisch signifikant. Der Anteil an Patienten, die im Laufe der Studienteilnahme mindestens ein schwerwiegendes Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis (Schwerwiegendes AEOSI) erfuhren, liegt unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei 10,9 % und unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 12,3 %.

Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich im indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 für den Endpunkt Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (Grad 3-5 AEOSI) bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC konnte das HR nicht berechnet werden (Tabelle 4-184). Dieser Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Immunvermittelten unerwünschten Ereignisses von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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) (Grad 3-5 AEOSI) erfuhren, liegt unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei 5,5 % und unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 15,8 %.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt (AEOSI) gegliedert nach SOC und PT des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse gesamt (AEOSI) nach SOC aus dem indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-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 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Herzerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	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 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Endokrine Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	7 (12,7)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	4 (7,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	1 (1,8)	Nicht erreicht [105,6;-]	61	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 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Leber- und Gallenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	2 (3,5)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]				53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-;-]	0,88 [0,05;14,06]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	5 (8,2)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	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 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Untersuchungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	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 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Pembrolizumab-Monotherapie			Platinbasierte Chemotherapie[a]					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Erkrankungen des Nervensystems												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Produkt-assoziierte Probleme												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	5 (9,1)	Nicht erreicht [-;-]				53	1 (1,9)	Nicht erreicht [-;-]	3,48 [0,40;30,41]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	4 (7,0)	Nicht erreicht [69,1;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	3 (5,3)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.
Gefäßerkrankungen												
Studie: KEYNOTE 407[g]	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]				53	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	n.a.	
Studie: KEYNOTE 042[h]				57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	61	0 (0,0)	Nicht erreicht [-;-]	n.a. [n.a.;n.a.]	[n.a.;n.a.]	n.a.

Indirekter Vergleich (ITC)	**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Endpunkt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Wochen [95 %-KI]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert[f]**

a: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel für KEYNOTE 407 und Carboplatin und Paclitaxel für KEYNOTE 042

b: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 407, sowie All Subjects as Treated Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV, plattenepitheliale Histologie und zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel-Therapie für KEYNOTE 042

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate für KEYNOTE 407 und Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate für KEYNOTE 042.

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Chemotherapie (KEYNOTE 407) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 042))

f: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler

g: Datenschnitt: 03.04.2018

h: Datenschnitt: 26.02.2018

ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Im indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 zeigt sich in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt in keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber Pembrolizumab-Monotherapie (Tabelle 4-185).

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 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 407 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %) und KEYNOTE 042 (TPC Survey Population) und dem indirekten Vergleich (KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042) 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. 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 30 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-186). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von α = 5 % ist demnach statistisch mit etwa zwei falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurde ein positiver Interaktionstest. 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 78,5 % mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen 21,5 %.

Tabelle 4-186: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich[a] (TPC Survey Population für TPS ≥ 50 %)

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen	30
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (α = 0,05)	1
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei α = 0,05	2
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 1 falsch positiven Interaktionstests[b]	78,5 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest[b]	21,5 %

a: Indirekter Vergleich (KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042)

Mortalität: 1 Endpunkt mit 6 Subgruppen = 6 Testungen abzüglich 1 „n.c.“ = 5 Testungen

TTST: 1 Endpunkt mit 6 Subgruppen = 6 Testungen abzüglich 1 „n.c.“ = 5 Testungen

Unerwünschte Ereignisse: 7 Endpunkte mit jeweils 6 Subgruppen abzüglich 4 „n.a.“ abzüglich 18 „n.c.“ = 0 Testungen

Insgesamt: 30 Testungen (1 positive Interaktionen)

b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation

n.a.: Nicht anwendbar; n.c.: Nicht berechnet

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 in Quelle (84) beigelegt.

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 % der Studien KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042 dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Einzelstudien, die in den indirekten Vergleich eingeflossen sind, sind in dem separaten Anhang 4-G aufgeführt.

Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-187 bis Tabelle 4-189) 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 wurde 1 positiver Interaktionstest beobachtet:

- Subgruppe Region (EU vs. Nicht-EU):
  Positiver Interaktionstest für den Endpunkt Gesamtüberleben (p = 0,034)

Für alle dargestellten Endpunkte wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik nicht für alle Subgruppen Homogenitätstests berechnet, da nicht genügend Ereignisse (< 10 Ereignisse) aufgetreten waren, um eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse zu ermöglichen.

Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-187 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 mit 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-Leistungsstatus (0 vs. ≥1)**	**Region (EU vs. Nicht-EU)**	**Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**
Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod						
Gesamtüberleben	0,602	0,104	0,659	**0,034[b]**	0,668	n.c.
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	0,644	0,130	0,395	0,263	0,997	n.c.

a: Datenschnitt: 03.04.2018 (KEYNOTE 407) und 26.02.2018 (KEYNOTE 042)
b: p-Wert der Interaktion kleiner als 0.05

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITC: Indirekter Vergleich; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-188 Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse des indirekten Vergleichs (TPC Survey Population mit 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-Leistungsstatus (0 vs. ≥1)**	**Region (EU vs. Nicht-EU)**	**Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**
Unerwünschte Ereignisse						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	0,528	0,793	0,976	0,138	0,996	n.c.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,982	0,995	0,175	0,661	0,262	n.c.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,582	0,077	0,185	0,781	0,815	n.c.
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0,476	n.a.	n.a.	0,644	n.a.	n.c.

a: Datenschnitt: 03.04.2018 (KEYNOTE 407) und 26.02.2018 (KEYNOTE 042)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITC: Indirekter Vergleich; n.a.: Nicht anwendbar; n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.

Tabelle 4-189 Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Interaktionstests für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse des indirekten Vergleichs (TPC Survey Population mit 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-Leistungsstatus (0 vs. ≥1)**	**Region (EU vs. Nicht-EU)**	**Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)**	**Hirnmetastasen bei Studienbeginn (Ja vs. Nein)**
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	n.c.	0,558	n.a.	0,902	0,736	n.c.
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte 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.c.	n.c.

Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.
a: Datenschnitt: 03.04.2018 (KEYNOTE 407) und 26.02.2018 (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

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, 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 mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Gesamtüberleben

Tabelle 4-190 Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) des indirekten Vergleiches (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Indirekter Vergleich (ITC)		**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel**			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Platinbasierte Chemotherapie[a]**					
Subgruppe		**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]**	**Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**ITC Hazard Ratio[e] [95 %-KI]**	**p-Wert für Interaktions- test (I^2)**
Region: EU vs. Nicht-EU													
EU	Studie: KEYNOTE 407[f]	19	7 (36,8)	Nicht erreicht [7,2;-]				23	15 (65,2)	7,4 [2,5;11,0]	0,39 [0,16;0,97]	0,34 [0,09;1,24]	
	Studie: KEYNOTE 042[g]				20	14 (70,0)	13,6 [3,5;31,8]	12	7 (58,3)	12,7 [2,4;-]	1,16 [0,46;2,91]		
Nicht-EU	Studie: KEYNOTE 407[f]	36	14 (38,9)	12,9 [8,1;-]				30	10 (33,3)	Nicht erreicht [5,9;-]	1,03 [0,45;2,32]	1,97 [0,74;5,24]	0,034 (77,85)
	Studie: KEYNOTE 042[g]				37	21 (56,8)	15,1 [6,4;-]	51	43 (84,3)	8,8 [6,7;11,1]	0,52 [0,30;0,90]		

a: Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel für KEYNOTE 407 und Carboplatin und Paclitaxel für KEYNOTE 042

b: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % für KEYNOTE 407, sowie Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV, plattenepitheliale Histologie und zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel-Therapie für KEYNOTE 042

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate für KEYNOTE 407 und Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate und stratifiziert nach Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) für KEYNOTE 042.

e: Adjustiertert indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Chemotherapie (KEYNOTE 407) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 042))

f: Datenschnitt: 03.04.2018

g: Datenschnitt: 26.02.2018

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITC: Indirekter Vergleich; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; 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 407 vs. KEYNOTE 042) für das Gesamtüberleben lässt sich ein signifikantes Ergebnis bei folgendem Subgruppenmerkmal feststellen:

- Region (EU vs. Nicht-EU) (Tabelle 4-187).

Beim Gesamtüberleben ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von p = 0,034, sowohl in der Subgruppe der Patienten aus der Europäischen Union (HR: 0,34; 95 %-KI: [0,09; 1,24]), als auch bei der Subgruppe der Patienten, die nicht aus der Europäischen Union stammen (HR: 1,97; 95 %-KI: [0,74; 5,24]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Da eine mögliche Effektmodifikation durch die Region lediglich in einer Symptomskala zu erkennen ist, geht MSD nicht von einer systematischen Effektmodifikation aus. Einzelne, isoliert auftretende signifikante Testergebnisse ohne endpunktübergreifende Systematik können allein aufgrund der Vielzahl an statistischen Testprozeduren auftreten.

In der Subgruppenanalysen des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigen sich keine signifikanten Ergebnisse (Tabelle 4-187).

Unerwünschte Ereignisse

In den Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse zeigen sich keine signifikanten Ergebnisse (Tabelle 4-188 und Tabelle 4-189).

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 4-191: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-192: 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 4-193: 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 4-194: 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 AM-RL 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 seitens des Prüfarztes vor Randomisierung für eine Therapie mit Carboplatin und nab-Paclitaxel ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der AM-RL Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel Off-label eingesetzt hat.

Für Patienten mit PD-L1 TPS $\geq 50\,\%$ fehlt eine direkt vergleichende Studie von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der vom G-BA benannten zVT Pembrolizumab-Monotherapie. Dafür liegt hochwertige Evidenz in Form der RCT KEYNOTE 407 vor. Daher ist die Basis der vorliegenden Nutzenbewertung für Patienten mit PD-L1 TPS $\geq 50\,\%$ ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher gegenüber der zVT über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin gemäß Off-Label Verordnung und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel). Für diesen indirekten Vergleich konnte für die zVT die Phase III RCT KEYNOTE 042 identifiziert werden.

Tabelle 4-195: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus dem ITC (KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042)

	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			**Pembrolizumab-Monotherapie**			**Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. Pembrolizumab-Monotherapie[a]**	
Studien: KEYNOTE 407[b] vs. 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]**	**ITC Hazard Ratio[d] [95 %-KI]**	**p-Wert[d,e]**
Mortalität[f]								
Gesamtüberleben	55	21 (38,2)	12,9 [8,3;-]	57	35 (61,4)	15,1 [8,2;23,3]	1,06 [0,51;2,22]	0,872
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	55	33 (60,0)	6,8 [5,6;8,3]	57	48 (84,2)	6,4 [3,9;8,3]	0,72 [0,38;1,38]	0,322
Morbidität								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod[f]								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	55	28 (50,9)	8,3 [6,8;-]	57	42 (73,7)	7,8 [4,6;11,5]	0,77 [0,40;1,48]	0,435
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Nicht zutreffend								
Unerwünschte Ereignisse[g]								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	55	55 (100,0)	0,9 [0,4;1,1]	57	54 (94,7)	3,0 [2,1;4,3]	2,48 [1,44; 4,27]	0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	55	24 (43,6)	Nicht erreicht [12,0;-]	57	19 (33,3)	105,6 [44,3;-]	1,58 [0,61; 4,04]	0,344
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	55	45 (81,8)	5,3 [2,1;9,0]	57	25 (43,9)	48,3 [36,1;107,0]	2,85 [1,30; 6,24]	0,009
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	55	15 (27,3)	Nicht erreicht [46,4;-]	57	12 (21,1)	Nicht erreicht [82,9;-]	1,58 [0,40; 6,23]	0,516
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	55	14 (25,5)	Nicht erreicht [-;-]	57	13 (22,8)	105,6 [51,0;-]	2,14 [0,40; 11,40]	0,371
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	55	6 (10,9)	Nicht erreicht [-;-]	57	7 (12,3)	Nicht erreicht [105,6;-]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-;-]	57	9 (15,8)	Nicht erreicht [107,0;-]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studien: KEYNOTE 407[b] vs. KEYNOTE 042[b]	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Pembrolizumab-Monotherapie			Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. Pembrolizumab-Monotherapie[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]	ITC Hazard Ratio[d] [95 %-KI]	p-Wert[d,e]

a: Brückenkomparator: Carboplatin und Paclitaxel oder Carboplatin und nab-Paclitaxel

b: Datenschnitt KEYNOTE 407: 03.04.2018; Datenschnitt KEYNOTE 042: 26.02.2018

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Chemotherapie (KEYNOTE 407) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 042))

e: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler

f: Anzahl der Patienten: Intention to Treat (ITT)

g: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated (ASaT)

AEOSI: Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse); ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITC: indirekter Vergleich; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; nab: Nanoparticle bound; n.a.: Nicht anwendbar; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Mortalität

Im indirekten Vergleich zeigt die Pembrolizumab Kombinationstherapie einen vergleichbaren Therapieeffekt auf das Gesamtüberleben wie die zVT Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 1,06; 95%-KI: [0,51; 2,22]; p = 0,872).

Morbidität

Im indirekten Vergleich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod vs. der zVT Pembrolizumab-Monotherapie zeigt sich ein nicht-signifikanter Therapieeffekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (HR: 0,77; 95%-KI: [0,40; 1,48]; p = 0,435). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel behandelt wurden, bei 8,3 Monaten und bei Patienten mit einer Pembrolizumab-Monotherapie bei 7,8 Monaten.

Für den indirekten Vergleich vs. der zVT Pembrolizumab-Monotherapie liegen keine Ergebnisse für die Krankheitssymptomatik vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den indirekten Vergleich vs. der zVT Pembrolizumab-Monotherapie liegen keine Ergebnisse für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

Unerwünschte Ereignisse

Im indirekten Vergleich vs. der zVT Pembrolizumab-Monotherapie zeigen sich mit Ausnahme des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5; HR: 2,85; 95 %-KI: [1,30; 6,24]; p = 0,009) keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen

unerwünschten Ereignissen, Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen, Schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignissen und Schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5).

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Interaktionstests zeigen über alle 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.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit plattenepithelialer Histologie bei Erwachsenen. Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wird analog zur Bestimmung der zVT durch den G-BA für zwei Teilpopulationen getrennt vorgenommen.

Patientenpopulation mit PD-L1 TPS < 50 %

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. Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens basiert auf einer Teilpopulation der Zulassungsstudie KEYNOTE 407. Bei der Studie handelt es sich um die eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudie der Phase III. Primäre Ziele der Studie waren die Bewertungen des Gesamtüberlebens, sowie des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der platinbasierten Chemotherapie aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei nicht-vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit plattenepithelialen NSCLC unabhängig vom PD-L1-Expressions-Status.

Die Rationale für die Behandlung mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel in der Studie KEYNOTE 407 wurde im Rahmen einer Prüfarztbefragung (TPC) vor Randomisierung erhoben, um die Versorgungssituation in Deutschland gemäß Zulassungsstatus und Off-Label-Anwendung abzubilden. Carboplatin ist gemäß Anlage VI, Abschnitt K der AM-RL – Off-Label-Use vom 21.11.2006, letzte Änderung in Kraft getreten am 05.01.2019, im Rahmen einer Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum bei Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum in Frage kommen, verordnungsfähig (1, 5). Somit liegt eine hochwertige **direkt vergleichende Studie** mit der vom G-BA benannten zVT für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vor.

Gemäß der VerfO des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 407 der Evidenzstufe Ib (119). 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 erlaubt die Studie KEYNOTE 407 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein **Hinweis** für den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ableiten.

Patientenpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

In der Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ist die zVT Pembrolizumab-Monotherapie. Das umfangreiche klinische Studienprogramm zu Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsbereich (metastasierendes NSCLC) wurde mit den Zulassungsbehörden abgestimmt und bereits vor einigen Jahren gestartet. Zu diesem Zeitpunkt war die zVT auch für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % noch die platinbasierte Chemotherapie. Die Zulassungsstudie KEYNOTE 407 beruht auf diesem Vergleich.

Obwohl somit für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % hochwertige Evidenz in Form einer Phase III RCT vorliegt, fehlt eine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA am 30.01.2019 in der Beratung benannten zVT Pembrolizumab-Monotherapie. Daher ist die Basis der vorliegenden Nutzenbewertung für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein **adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher**. Aufgrund der vorliegenden klinischen Evidenz sowohl für Pembrolizumab-Monotherapie, als auch für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel, wird die platinbasierte Chemotherapie bestehend aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel als gemeinsamer Brückenkomparator herangezogen. Für den indirekten Vergleich konnten die zwei randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Phase-III Zulassungsstudien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 identifiziert werden. Die primären Ziele der Studie KEYNOTE 407 sind im Abschnitt zur Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) beschrieben. Primäres Ziel der Studie KEYNOTE 042 war die Bewertung des Gesamtüberlebens von Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien bei nicht-vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit NSCLC die PD-L1 exprimieren (PD-L1 TPS ≥ 1 %). Für beide Studien wurde analog zum oben genannten Vorgehen die TPC Survey Population ausgewertet.

Gemäß der VerfO des G-BA entsprechen die Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 der Evidenzstufe Ib (119). Die Studienqualität beider Studien wurde 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. Die beiden Studien weisen eine für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher hinreichende Vergleichbarkeit in ihren strukturellen Merkmalen auf.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein methodisch adäquat durchgeführter adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher vorliegt, der jedoch per se eine geringere Aussagesicherheit als direkte Vergleiche aufweist. Demzufolge lässt sich ein **Anhaltspunkt**

für den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zur zVT 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 AM-RL 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 seitens des Prüfarztes vor Randomisierung für eine Therapie mit Carboplatin und nab-Paclitaxel ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der AM-RL Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel Off-label eingesetzt hat.

Patientenpopulation mit PD-L1 TPS < 50 %

Der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel wird für die Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) anhand eines **direkten Vergleichs gegenüber der zVT basierend auf einer Zulassungsstudie** (KEYNOTE 407) abgeleitet.

Mortalität

Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 407 zeigt für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein HR von 0,56 zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie alleine bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepithelialem NSCLC. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (HR: 0,56; 95 % KI: [0,38; 0,82]; p = 0,003). Dies entspricht einer Verringerung des Risikos zu versterben für die Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel um 44 %. Die mediane Überlebenszeit liegt zum Zeitpunkt des Datenschnittes für Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei 14,4 Monaten und im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 11,1 Monaten. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen für das Gesamtüberleben bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT platinbasierte Chemotherapie bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 VerfO des G-BA (119) ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden. Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich somit für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der zVT platinbasierte Chemotherapie.

Morbidität

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,49; 95 %-KI: [0,35; 0,68]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 11,7 Monaten und bei Patienten, die ausschließlich die platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, bei 7,3 Monaten.

Für die Krankheitssymptomatik zeigt sich für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,52; 95 %-KI: [0,31; 0,86]; p = 0,011). In allen weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen auf. Auch für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des

Gesundheitszustands bei der VAS des EQ-5D zeigen sich weder bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte, noch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer).

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 VerfO des G-BA (119) ausgegangen werden. Die deutliche Linderung des Lungenkarzinom-spezifischen Symptoms Dysphagie stellt einen therapierelevanten Nutzen für betroffene Patienten dar. Darüber hinaus bedeutet insbesondere die Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und das damit einhergehende Hinauszögern der Notwendigkeit einer antineoplastischen Folgetherapie für die Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der zVT platinbasierter Chemotherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,71; 95 %-KI: [0,52; 0,96]; p = 0,028). In allen weiteren Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen auf.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel kann von einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 3 VerfO des G-BA (119) ausgegangen werden. Körperliche Funktionsstörungen betreffen die Mobilität und Bewegung, kognitive Funktionseinschränkungen oder auch sensorische Beeinträchtigungen und eine Verbesserung der körperlichen Funktion ist für Patienten von großer Bedeutung. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitiger Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist aus Patientensicht in höchstem Maße relevant. Für die Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der zVT platinbasierter Chemotherapie.

Unerwünschte Ereignisse

Für Unerwünschte Ereignisse zeigt sich für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (68,2 % im Pembrolizumab-Arm gegenüber 77,6 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 0,69; 95 %-KI: [0,53; 0,90]; p = 0,006). In der Kategorie Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (AEOSI) hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt (26,1 % im Pembrolizumab-Arm gegenüber 8,6 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 3,09; 95 %-KI: [1,66; 5,77]; p < 0,001). Bei den Endpunkten Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen, Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer).

In der Gesamtschau zeigt sich für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel eine weitgehende Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, bei gehäuftem Auftreten Immunvermittelter unerwünschter Ereignisse. Das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien. Bei den aufgetretenen Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen handelt es sich um bekannte Nebenwirkungen der Immunonkologika, die den behandelnden Ärzten bekannt und gut kontrollierbar sind. Insgesamt kann durch die Behandlung mit Pembrolizumab von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens nach § 4 Absatz 13 Arzneimittelgesetz (AMG) und 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 3 VerfO des G-BA (119) ausgegangen werden. Für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse ergibt sich somit für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der zVT platinbasierter Chemotherapie.

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Interaktionstests zeigen über alle untersuchten Endpunkte hinweg keinen Hinweis auf systematische Effektmodifikationen.

Fazit

Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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 des bedeutsamen Symptoms Dysphagie, sowie in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Funktionsskala Körperliche Funktion. Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel führt im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zu einer bisher nicht erreichten deutlichen Verringerung von Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5). Nachteile im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zeigen sich nur in Teilaspekten der Nebenwirkungen bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt. Bei den aufgetretenen Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen handelt es sich um bekannte Nebenwirkungen der Immunonkologika, die den behandelnden Ärzten bekannt und gut kontrollierbar sind. In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 VerfO des G-BA im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie und somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Patientenpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % liegt keine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA am 30.01.2019 in der Beratung benannten zVT Pembrolizumab-Monotherapie vor, obwohl hochwertige Evidenz in Form der Zulassungsstudie KEYNOTE 407 vorliegt. Daher wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für die Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % anhand eines **indirekten Vergleichs gegenüber der zVT basierend auf zwei RCT** (KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042) abgeleitet.

Mortalität

Im direkten Vergleich auf Basis der Zulassungsstudie KEYNOTE 407 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben über alle PD-L1-Expressions-Populationen hinweg ein deutlicher Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie.
Im indirekten Vergleich zeigt die Pembrolizumab Kombinationstherapie einen vergleichbaren Therapieeffekt auf das Gesamtüberleben wie die zVT Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 1,06; 95%-KI: [0,51; 2,22]; p = 0,872).

In der Gesamtschau kann für die Endpunktkategorie Mortalität eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie gezeigt werden. Für die Kategorie Mortalität ist somit für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % nach 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 5 VerfO des G-BA (119) **kein Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie belegt.

Morbidität

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich im direkten Vergleich auf Basis der Zulassungsstudie KEYNOTE 407 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (HR: 0,45; 95 %-KI: [0,27; 0,73]; p = 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel behandelt wurden, bei 8,3 Monaten und bei Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 4,9 Monaten.
Im indirekten Vergleich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie ein nicht-signifikanter Therapieeffekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich (HR: 0,77; 95%-KI: [0,40; 1,48]; p = 0,435). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel behandelt wurden, bei 8,3 Monaten und bei Patienten mit einer Pembrolizumab-Monotherapie bei 7,8 Monaten.

Im direkten Vergleich der Ergebnisse der Zulassungsstudie KEYNOTE 407 zeigt sich für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % in der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 eine patientenrelevante Verbesserung um mindestens 10 Punkte für Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,49; 95 %-KI: [0,25; 0,96]; p = 0,039).
Für den indirekten Vergleich gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie liegen keine verwertbaren Ergebnisse bezüglich der Krankheitssymptomatik vor.

In der Gesamtschau kann für die Endpunktkategorie Morbidität eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie gezeigt werden. Für die Kategorie Morbidität ist somit für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % nach 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 5 VerfO des G-BA (119) **kein Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im direkten Vergleich der Ergebnisse der Zulassungsstudie KEYNOTE 407 zeigt sich in der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % eine patientenrelevante Verbesserung unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,45; 95 %-KI: [0,25; 0,83]; p = 0,011).
Für den indirekten Vergleich gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie liegen keine verwertbaren Ergebnisse bezüglich der Gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

Unerwünschte Ereignisse

Im direkten Vergleich in der Zulassungsstudie KEYNOTE 407 vs. einer platinbasierten Chemotherapie zeigen sich für die TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit Ausnahme des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt (HR: 3,58; 95 %-KI: [1,02; 12,52]; p = 0,046) keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5), Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen, Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5).
Im indirekten Vergleich gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie zeigen sich mit Ausnahme des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR: 2,85; 95 %-KI: [1,30; 6,24]; p = 0,009) keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen, Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und Pembrolizumab-Monotherapie.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % nach 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 6 VerfO des G-BA (119) ein **Anhaltspunkt auf einen geringeren Nutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie.

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Interaktionstests zeigen über alle Endpunkte hinweg keinen Hinweis auf systematische Effektmodifikationen.

Fazit

In der Erstlinienbehandlung von Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich im indirekten Vergleich gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie eine vergleichbare Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass sich ein additiver Effekt der Nebenwirkungen der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie auf diese Population negativ auswirken kann. In der Gesamtschau besteht nach 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 5 VerfO des G-BA **kein Zusatznutzen**.

Der medizinische Nutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zur Pembrolizumab-Monotherapie ergibt sich durch ihren klinischen Stellenwert bei Patienten mit hohem Remissionsdruck. Unter einem erhöhten Remissionsdruck versteht man eine erhebliche Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes oder einzelner Organfunktionen durch rasch wachsende Tumore, die klinisch ein sofortiges und intensives Ansprechen erfordern, weil sie aufgrund der Lage des

Tumors und der Ausbreitung mit einer akuten Lebensgefährdung einhergehen können. Hierbei handelt es sich nicht um eine konsensuelle Definition, vielmehr ist die patientenindividuelle klinische Beurteilung aus Sicht des behandelnden Onkologen von zentraler Bedeutung (8).

Diese klinische Notwendigkeit spiegelt sich auch im Wortlaut der Fachinformation wider: „bei Patienten mit NSCLC, deren Tumoren eine hohe PD-L1-Expression aufweisen, sollte das Nebenwirkungsrisiko einer Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab berücksichtigt und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Kombinationstherapie individuell bewertet werden“ (2, 3). Somit steht für Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC und PD-L1 TPS ≥ 50 % nach patientenindividueller Abwägung gemäß Fachinformation eine **relevante Therapieoption** in der Erstlinientherapie zur Verfügung.

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 4-196: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialem NSCLC und PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in der Erstlinienbehandlung.	**Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen**
Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialem NSCLC und PD-L1 TPS ≥ 50 % in der Erstlinienbehandlung.	**Kein Zusatznutzen**[a]
a: Kann in der patientenindividuellen Abwägung eine relevante Therapieoption sein. NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand; 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 Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % lagen für den Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab-Monotherapie keine direkt vergleichenden Studien vor. Um die Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 für diese Teilpopulation zu beantworten, wurde ein einfacher indirekter Vergleich nach Bucher auf Basis patientenindividueller Daten durchgeführt. Dazu wurden RCT zu Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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. 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[15], Molenberghs 2010[16]). 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[17]) 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[18]) 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)

[15] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[16] *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.*
[17] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[18] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

KEYNOTE 407

- Studienbericht/Zusatzauswertungen (84, 94, 95)
- Studienregistereinträge (89-93)
- Publikationen (88)

KEYNOTE 024

- Studienbericht (117)
- Studienregistereinträge (111-113)
- Publikationen (98-100)

KEYNOTE 042

- Studienbericht/Zusatzauswertungen (84, 118)
- Studienregistereinträge (101, 114-116)

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: 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]
2. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
3. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
4. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2016.
5. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2018.
6. Celgene Europe Limited. Fachinformation ABRAXANE® (Nab-Paclitaxel) 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension. Stand: Juli 2018.
7. 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.
8. Univ.-Prof. Dr. D. Ukena. Definition "Remissionsdruck" von Prof. Dr. med. Dieter Ukena, Gesundheit Nord, Klinikum Bremen-Ost, Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin. 2019.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-249. Pembrolizumab. Stand: 30. Januar 2019.
10. 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]
11. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Langversion 1.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL – Februar 2018. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.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) - Dezember 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. 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.
25. 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]
26. 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.
27. 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]
28. 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.

29. 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.
30. 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.
31. 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]
32. 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]
33. 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]
34. 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]
35. 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]
36. 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]
37. 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: 18.12.2018]
38. 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]
39. 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.
40. 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.
41. 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.

42. 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]
43. 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: 22.01.2019]
44. 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.
45. Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R. Psycho-Oncology. 2nd Edition: Oxford University Press, Inc.; 2010.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. Oncol Nurs Forum. 2012;39(1):E31-40. Epub 2011/12/29.
52. 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.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib) - Auftrag: A13-13, Version 1.0. 2013.
54. Ewig Sea. 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. 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. 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]
63. 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.
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. 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.
70. Cash TF. The psychology of hair loss and its implications for patient care. Clin Dermatol. 2001;19(2):161-6. Epub 2001/06/09.
71. Paetz B, Benzinger-König B. Chirurgie für Pflegeberufe. 2004.
72. Gillissen A, Gütz S. Palliative Maßnahmen bei Lungenkrebs - Schmerztherapie, Symptomkontrolle, Zuwendung. MMW - Fortschritte der Medizin. 2007(Ausgabe 44).
73. 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.
74. 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.
75. THE EUROQOL GROUP. EQ-5D – Terminology. 2018. Verfügbar unter: https://euroqol.org/support/terminology. [Zugriff am: 12.02.2018]

76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07. 2017.
77. 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).
78. MERCK SHARP & DOHME CORP. Whitehouse Station, NJ, USA. Pembrolizumab KEYNOTE 024 Trial Platinum Therapy Survey. 2016.
79. MERCK SHARP & DOHME CORP. Whitehouse Station, NJ, USA. Pembrolizumab KEYNOTE 042 Trial Platinum Therapy Survey. 2018.
80. MERCK SHARP & DOHME CORP. Whitehouse Station, NJ, USA. Pembrolizumab KEYNOTE 407 Trial. Treatment of Physician's Choice (TPC) Survey (for ABRAXANE patients). 2018.
81. MERCK SHARP & DOHME CORP. Whitehouse Station, NJ, USA. Pembrolizumab KEYNOTE 407 Trial. Treatment of Physician's Choice (TPC) Survey (for TAXOL patients). 2018.
82. 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.
83. 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.
84. MSD SHARP & DOHME GMBH. Subgruppenanalysen Modul 4C. Dezember 2018.
85. Medizinischer Dienst der Spitzenverbänder der Krankenkassen e. V. (MDS). 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]
86. 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]
87. 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.
88. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018. Epub 2018/10/04.
89. ClinicalTrials.gov. NCT02775435 - Titel: 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). 2018. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775435. [Zugriff am: 09.01.2019]
90. EU-CTR. 2016-000229-38 - Titel: 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. 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000229-38. [Zugriff am: 09.01.2019]

91. Ictrp. EUCTR2016-000229-38-DE - Titel: 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. 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000229-38-DE. [Zugriff am: 09.01.2019]
92. Ictrp. NCT02775435 - Titel: 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). 2018. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775435. [Zugriff am: 09.01.2019]
93. PharmNet.Bund. 2016-000229-38 - Titel: 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). 0000. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html. [Zugriff am: 09.01.2019]
94. MERCK SHARP & DOHME CORP. Whitehouse Station, NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 407 (P407V01MK3475): 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. 2018.
95. MSD SHARP & DOHME GMBH. Rücklaufquoten PRO Modul 4C. Datenschnitt: 3. April 2018.
96. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). EORTC QLQ-C30 Scoring Manual - Third edition. 2001.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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]
102. 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 am: 09.01.2019]

103. 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]
104. 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]
105. 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]
106. 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]
107. 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]
108. 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]
109. 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]
110. 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]
111. 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]
112. 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]

113. 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]
114. 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]
115. 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]
116. 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]
117. 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.
118. 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.
119. 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]
120. Paz-Ares LG, Luft A, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, Hermes B, et al. Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab (Pembro) for patients (Pts) with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Clinical Oncology. 2018. 36(15 suppl)Verfügbar unter: https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.105. [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[19]] – 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

[19] 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 zbAM, 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	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 % (inkl. Nicht-Exprimierer) 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	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	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	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

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-197: Suche nach RCT mit dem zbAM in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	https://clinicaltrials.gov/show/nct02581943	Nicht E7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-198: 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/ct2/show/NCT03631199	Nicht E7

Tabelle 4-199: Suche nach RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche in der Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
2	https://clinicaltrials.gov/show/nct02581943	Nicht E7

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 4-200: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

Register	**Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1**	**Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1**	**Eingeschlossene Registereinträge**
ClinicalTrials.gov	174	173 (Laufende Nr. 1 - 173)	1
EU-CTR	40	39 (Laufende Nr. 174 - 212)	1
WHO-ICTRP	197	195 (Laufende Nr. 213 - 407)	2
PharmNet.Bund	15	14 (Laufende Nr. 408 - 421)	1
Summe	Σ = 426	Σ = 421	Σ = 5

Tabelle 4-201: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Teilpopulation der Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)

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 E3
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)	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 E3
7)	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
8)	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
9)	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
10)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
11)	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
12)	NCT02220894	Study of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Platinum-based Chemotherapy for Participants With PD-L1-positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220894	Nicht E2
13)	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
14)	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
15)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	Nicht E2
16)	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
17)	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
18)	NCT02382406	Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382406	Nicht E6
19)	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
20)	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
21)	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
22)	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
23)	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
24)	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
25)	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
26)	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
27)	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 E2
28)	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
29)	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
30)	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
31)	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 E2
32)	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 E2
33)	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
34)	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 E2
35)	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 E2
36)	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
37)	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 E2
38)	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 E2
39)	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
40)	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 E1
41)	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 E3
42)	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
43)	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
44)	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
45)	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
46)	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
47)	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
48)	NCT02666105	Exemestane in Post-Menopausal Women With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666105	Nicht E2
49)	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
50)	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
51)	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
52)	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 E2
53)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710396	Nicht E6
54)	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
55)	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
56)	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
57)	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 E2
58)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760225	Nicht E6
59)	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
60)	NCT02818920	Neoadjuvant Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818920	Nicht E6
61)	NCT02824965	Pembrolizumab + CVA21 in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824965	Nicht E6
62)	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
63)	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 E2
64)	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
65)	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
66)	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 E2
67)	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
68)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
69)	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
70)	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
71)	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
72)	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
73)	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
74)	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
75)	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
76)	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
77)	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
78)	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 E2
79)	NCT02998567	Combination Study of Guadecitabine and Pembrolizumab.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998567	Nicht E6
80)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
81)	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
82)	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
83)	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 E2
84)	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
85)	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
86)	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
87)	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
88)	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
89)	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
90)	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
91)	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
92)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
93)	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
94)	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
95)	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
96)	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
97)	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
98)	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
99)	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
100)	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
101)	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
102)	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
103)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
104)	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
105)	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
106)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E6
107)	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
108)	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
109)	NCT03257722	Pembrolizumab + Idelalisib for Lung Cancer Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257722	Nicht E6
110)	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
111)	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
112)	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
113)	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
114)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
115)	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
116)	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
117)	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
118)	NCT03313804	Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313804	Nicht E6
119)	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
120)	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
121)	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
122)	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
123)	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
124)	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
125)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
126)	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
127)	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
128)	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
129)	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 E1
130)	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
131)	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
132)	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
133)	NCT03425006	Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425006	Nicht E6
134)	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
135)	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
136)	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
137)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
138)	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
139)	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
140)	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
141)	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
142)	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
143)	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
144)	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
145)	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
146)	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
147)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
148)	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
149)	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
150)	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
151)	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
152)	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
153)	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
154)	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
155)	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
156)	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 E3
157)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
158)	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 E2
159)	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
160)	NCT03637803	MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803	Nicht E6
161)	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
162)	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
163)	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
164)	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
165)	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
166)	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
167)	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
168)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
169)	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
170)	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
171)	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
172)	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 E1
173)	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 E1
EU-CTR			
174)	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
175)	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
176)	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
177)	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 E2

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
178)	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
179)	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
180)	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
181)	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
182)	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
183)	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
184)	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 E1
185)	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
186)	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
187)	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
188)	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
189)	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
190)	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
191)	2016-004289-25	A Phase 1/2 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
192)	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
193)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
194)	2016-004678-16	A Phase 1/2, 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
195)	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
196)	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
197)	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
198)	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
199)	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
200)	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
201)	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
202)	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
203)	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
204)	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: s	Nicht E6
205)	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
206)	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
207)	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
208)	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
209)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
210)	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
211)	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
212)	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			
213)	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
214)	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
215)	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
216)	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
217)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
218)	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
219)	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
220)	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
221)	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
222)	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
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 1/2 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 1/2 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 E1
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 E1
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 E1
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 E2
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 E2
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 E2
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 E2

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 E2
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 E1
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 E1
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 E3
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
270)	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 E3

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
271)	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
272)	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
273)	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
274)	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
275)	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
276)	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 E2
277)	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
278)	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
279)	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
280)	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
281)	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
282)	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
283)	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
284)	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
285)	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
286)	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
287)	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 E2
288)	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
289)	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
290)	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
291)	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 E2
292)	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
293)	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 E2

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
294)	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
295)	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 E2
296)	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 E2
297)	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
298)	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 E1
299)	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 E3
300)	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
301)	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
302)	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
303)	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
304)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
305)	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
306)	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
307)	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
308)	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
309)	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
310)	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
311)	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
312)	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 E2
313)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760225	Nicht E6
314)	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
315)	NCT02818920	Neoadjuvant Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818920	Nicht E6
316)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
317)	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
318)	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 E2
319)	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
320)	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
321)	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
322)	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
323)	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
324)	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
325)	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
326)	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
327)	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
328)	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
329)	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
330)	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
331)	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
332)	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
333)	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
334)	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
335)	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
336)	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
337)	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
338)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
339)	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
340)	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
341)	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
342)	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
343)	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
344)	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
345)	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
346)	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
347)	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
348)	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
349)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
350)	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
351)	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
352)	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
353)	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
354)	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
355)	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
356)	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
357)	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
358)	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
359)	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
360)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
361)	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
362)	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
363)	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
364)	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
365)	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
366)	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
367)	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
368)	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 E1
369)	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
370)	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
371)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
372)	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
373)	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
374)	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
375)	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
376)	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
377)	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
378)	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
379)	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
380)	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
381)	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
382)	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
383)	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
384)	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
385)	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
386)	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
387)	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
388)	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
389)	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
390)	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
391)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
392)	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
393)	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 E3
394)	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
395)	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 E2
396)	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
397)	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
398)	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
399)	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
400)	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
401)	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
402)	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
403)	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
404)	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
405)	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
406)	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
407)	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			
408)	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
409)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
410)	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
411)	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
412)	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
413)	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 E1
414)	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
415)	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
416)	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
417)	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
418)	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
419)	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
420)	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
421)	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 4-202: 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. 422 - 595)	0
EU-CTR	40	40 (Laufende Nr. 596 - 635)	0
WHO-ICTRP	197	197 (Laufende Nr. 636 - 832)	0
PharmNet.Bund	15	15 (Laufende Nr. 833-847)	0
Summe	Σ = 426	Σ = 426	Σ = 0

Tabelle 4-203: 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			
422)	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
423)	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
424)	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 E2
425)	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
426)	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
427)	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 E3
428)	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
429)	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
430)	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
431)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
432)	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
433)	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
434)	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
435)	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
436)	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 E2
437)	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
438)	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
439)	NCT02382406	Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382406	Nicht E6
440)	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
441)	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
442)	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
443)	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
444)	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
445)	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
446)	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
447)	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
448)	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 E2
449)	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
450)	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
451)	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
452)	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 E2
453)	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 E2
454)	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
455)	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 E2
456)	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 E2
457)	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
458)	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 E2
459)	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 E2
460)	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
461)	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 E1
462)	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 E7
463)	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
464)	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
465)	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
466)	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
467)	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
468)	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
469)	NCT02666105	Exemestane in Post-Menopausal Women With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666105	Nicht E1
470)	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
471)	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
472)	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
473)	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 E1
474)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710396	Nicht E6
475)	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
476)	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
477)	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
478)	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 E2
479)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760225	Nicht E6
480)	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 E3
481)	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
482)	NCT02818920	Neoadjuvant Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818920	Nicht E6
483)	NCT02824965	Pembrolizumab + CVA21 in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824965	Nicht E6
484)	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
485)	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 E2
486)	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
487)	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
488)	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 E2

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
489)	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
490)	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
491)	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
492)	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
493)	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
494)	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
495)	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
496)	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
497)	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
498)	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
499)	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
500)	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 E1

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
501)	NCT02998567	Combination Study of Guadecitabine and Pembrolizumab.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998567	Nicht E6
502)	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
503)	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
504)	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
505)	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 E1
506)	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
507)	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
508)	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
509)	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
510)	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
511)	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
512)	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
513)	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
514)	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
515)	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
516)	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
517)	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
518)	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
519)	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
520)	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
521)	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
522)	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
523)	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
524)	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
525)	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
526)	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
527)	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
528)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E6
529)	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
530)	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
531)	NCT03257722	Pembrolizumab + Idelalisib for Lung Cancer Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257722	Nicht E6
532)	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
533)	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
534)	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
535)	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
536)	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
537)	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
538)	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
539)	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
540)	NCT03313804	Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313804	Nicht E6
541)	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
542)	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
543)	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
544)	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
545)	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
546)	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
547)	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
548)	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
549)	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
550)	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
551)	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
552)	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
553)	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
554)	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
555)	NCT03425006	Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425006	Nicht E6
556)	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
557)	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
558)	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
559)	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
560)	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
561)	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
562)	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
563)	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
564)	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
565)	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
566)	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
567)	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
568)	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
569)	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
570)	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
571)	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
572)	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
573)	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 E2
574)	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
575)	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
576)	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
577)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
578)	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 E3
579)	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
580)	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 E2
581)	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
582)	NCT03637803	MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803	Nicht E6
583)	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
584)	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
585)	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
586)	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
587)	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
588)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
589)	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
590)	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
591)	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
592)	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
593)	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
594)	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
595)	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 E1
EU-CTR			
596)	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
597)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
598)	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
599)	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 E2
600)	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
601)	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
602)	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
603)	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
604)	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
605)	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
606)	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 E1
607)	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
608)	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
609)	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 E3
610)	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
611)	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
612)	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
613)	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
614)	2016-004289-25	A Phase 1/2 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
615)	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
616)	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
617)	2016-004678-16	A Phase 1/2, 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
618)	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
619)	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
620)	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
621)	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
622)	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
623)	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
624)	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
625)	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
626)	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
627)	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 E2

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
628)	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
629)	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
630)	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
631)	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
632)	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
633)	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
634)	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
635)	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			
636)	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
637)	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
638)	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
639)	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
640)	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
641)	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
642)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
643)	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
644)	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
645)	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
646)	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 E3
647)	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
648)	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
649)	EUCTR2016-004289-25-ES	A Phase 1/2 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
650)	EUCTR2016-004289-25-GB	A Phase 1/2 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
651)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
652)	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
653)	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
654)	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
655)	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
656)	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
657)	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
658)	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
659)	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
660)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
661)	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
662)	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
663)	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
664)	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
665)	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
666)	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
667)	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
668)	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
669)	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
670)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
671)	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
672)	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
673)	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
674)	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
675)	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 E1
676)	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
677)	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
678)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
679)	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
680)	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
681)	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
682)	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
683)	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
684)	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
685)	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
686)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
687)	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
688)	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
689)	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
690)	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
691)	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
692)	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
693)	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
694)	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 E3

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
695)	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
696)	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
697)	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
698)	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
699)	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
700)	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 E2
701)	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
702)	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
703)	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
704)	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
705)	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
706)	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
707)	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
708)	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
709)	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
710)	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
711)	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 E2
712)	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
713)	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
714)	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
715)	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 E2
716)	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
717)	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 E2
718)	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
719)	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 E2
720)	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 E2
721)	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
722)	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 E1

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
723)	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 E7
724)	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
725)	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
726)	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
727)	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
728)	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
729)	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
730)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
731)	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
732)	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
733)	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
734)	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
735)	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
736)	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 E2
737)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760225	Nicht E6
738)	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 E2
739)	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
740)	NCT02818920	Neoadjuvant Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818920	Nicht E6

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
741)	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
742)	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
743)	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 E2
744)	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
745)	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
746)	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
747)	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
748)	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
749)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
750)	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
751)	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
752)	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
753)	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
754)	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
755)	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
756)	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
757)	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
758)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
759)	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
760)	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
761)	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
762)	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
763)	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
764)	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
765)	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
766)	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
767)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
768)	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
769)	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
770)	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
771)	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
772)	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
773)	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
774)	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
775)	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
776)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
777)	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
778)	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
779)	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
780)	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
781)	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
782)	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
783)	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
784)	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
785)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
786)	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
787)	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
788)	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
789)	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
790)	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
791)	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
792)	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
793)	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
794)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
795)	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
796)	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
797)	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
798)	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
799)	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
800)	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
801)	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
802)	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
803)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
804)	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
805)	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
806)	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
807)	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
808)	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
809)	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
810)	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
811)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
812)	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
813)	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 E2
814)	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
815)	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
816)	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
817)	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
818)	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 E3
819)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
820)	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 E2
821)	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
822)	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
823)	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
824)	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
825)	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
826)	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
827)	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
828)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
829)	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
830)	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
831)	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
832)	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 E3
PharmNet.Bund			
833)	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
834)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
835)	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
836)	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
837)	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
838)	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 E1
839)	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 E3
840)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
841)	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
842)	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
843)	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
844)	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
845)	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
846)	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
847)	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 4-204: 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	38 (Laufende Nr. 173 - 210)	2
WHO-ICTRP	197	189 (Laufende Nr. 211 - 399)	8
PharmNet.Bund	15	13 (Laufende Nr. 400 - 412)	2
Summe	Σ = 426	Σ = 412	Σ = 14

Tabelle 4-205: 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 E2
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)	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
7)	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
8)	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
9)	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
10)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
11)	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
12)	NCT02220894	Study of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Platinum-based Chemotherapy for Participants With PD-L1-positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220894	Nicht E2
13)	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
14)	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
15)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	Nicht E2
16)	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
17)	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
18)	NCT02382406	Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382406	Nicht E6
19)	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
20)	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
21)	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
22)	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
23)	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
24)	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
25)	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
26)	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
27)	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 E2
28)	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
29)	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
30)	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
31)	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 E2
32)	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 E2
33)	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
34)	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 E2
35)	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 E2
36)	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
37)	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 E2
38)	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 E2
39)	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
40)	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 E1
41)	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 E7
42)	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
43)	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
44)	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
45)	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
46)	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
47)	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
48)	NCT02666105	Exemestane in Post-Menopausal Women With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666105	Nicht E6
49)	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
50)	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
51)	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
52)	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
53)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710396	Nicht E6
54)	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
55)	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
56)	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
57)	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 E2
58)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760225	Nicht E6
59)	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
60)	NCT02818920	Neoadjuvant Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818920	Nicht E6
61)	NCT02824965	Pembrolizumab + CVA21 in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824965	Nicht E6
62)	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
63)	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 E2
64)	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
65)	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
66)	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 E2
67)	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
68)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
69)	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
70)	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
71)	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
72)	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
73)	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
74)	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
75)	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
76)	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
77)	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
78)	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
79)	NCT02998567	Combination Study of Guadecitabine and Pembrolizumab.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998567	Nicht E6
80)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
81)	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
82)	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
83)	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
84)	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
85)	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
86)	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
87)	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
88)	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
89)	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
90)	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
91)	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
92)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
93)	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
94)	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
95)	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
96)	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
97)	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
98)	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
99)	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
100)	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
101)	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
102)	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
103)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
104)	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
105)	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
106)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E6
107)	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
108)	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
109)	NCT03257722	Pembrolizumab + Idelalisib for Lung Cancer Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257722	Nicht E6
110)	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
111)	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
112)	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
113)	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
114)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
115)	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
116)	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
117)	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
118)	NCT03313804	Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313804	Nicht E6
119)	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
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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
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
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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
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 E2
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
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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
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 E2
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 E7
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 E2

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
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
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 E2
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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
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 E2
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
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 E1
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 E2
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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
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
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)	2015-003694-15	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 E1
184)	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
185)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
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
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 1/2 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 1/2, 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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
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
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)	2017-001832-21	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
200)	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
201)	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
202)	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
203)	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
204)	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
205)	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
206)	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
207)	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 E2
208)	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
209)	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
210)	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			
211)	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
212)	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
213)	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
214)	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
215)	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
216)	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
217)	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
218)	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
219)	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
220)	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
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
223)	EUCTR2016-004289-25-ES	A Phase 1/2 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 1/2 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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
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 E2
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 E2
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 E2
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
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 E2
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 E2
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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
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
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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
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 E1
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 E6
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
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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
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
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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
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)	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
264)	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
265)	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
266)	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
267)	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
268)	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
269)	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 E2
270)	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
271)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
272)	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
273)	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
274)	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
275)	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
276)	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
277)	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
278)	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
279)	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
280)	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 E2
281)	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
282)	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
283)	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
284)	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 E2
285)	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
286)	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 E2
287)	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
288)	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 E2
289)	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 E2
290)	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
291)	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 E1
292)	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 E7
293)	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
294)	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
295)	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
296)	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
297)	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
298)	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
299)	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
300)	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
301)	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
302)	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
303)	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
304)	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
305)	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 E2
306)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760225	Nicht E6
307)	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
308)	NCT02818920	Neoadjuvant Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818920	Nicht E6
309)	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
310)	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
311)	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 E2
312)	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
313)	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
314)	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
315)	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
316)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
317)	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
318)	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
319)	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
320)	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
321)	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
322)	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
323)	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
324)	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
325)	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
326)	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
327)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
328)	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
329)	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
330)	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
331)	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
332)	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
333)	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
334)	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
335)	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
336)	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
337)	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
338)	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
339)	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
340)	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
341)	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
342)	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
343)	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
344)	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
345)	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
346)	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
347)	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
348)	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
349)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
350)	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
351)	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
352)	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
353)	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
354)	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
355)	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
356)	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
357)	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
358)	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
359)	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
360)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
361)	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
362)	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
363)	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
364)	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
365)	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
366)	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
367)	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
368)	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
369)	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
370)	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
371)	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
372)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
373)	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
374)	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
375)	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
376)	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
377)	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
378)	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
379)	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
380)	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 E2
381)	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
382)	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
383)	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
384)	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
385)	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
386)	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
387)	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 E2
388)	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
389)	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
390)	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
391)	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
392)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
393)	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
394)	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
395)	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
396)	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
397)	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
398)	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
399)	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			
400)	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
401)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
402)	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
403)	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
404)	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
405)	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 E1
406)	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
407)	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
408)	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
409)	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
410)	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
411)	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
412)	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 4-206: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zur zVT – 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. 413 -584)	2
EU-CTR	40	38 (Laufende Nr. 585 - 622)	2
WHO-ICTRP	197	195 (Laufende Nr. 623 - 817)	2
PharmNet.Bund	15	14 (Laufende Nr. 818 - 831)	1
Summe	Σ = 426	Σ = 419	Σ = 7

Tabelle 4-207: 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			
413)	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
414)	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
415)	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
416)	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
417)	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
418)	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
419)	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
420)	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
421)	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
422)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
423)	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
424)	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
425)	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 E2
426)	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
427)	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
428)	NCT02382406	Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382406	Nicht E6
429)	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
430)	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
431)	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
432)	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
433)	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
434)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
435)	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
436)	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
437)	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
438)	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
439)	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
440)	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
441)	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
442)	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
443)	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
444)	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
445)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
446)	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
447)	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
448)	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 E2
449)	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
450)	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 E1
451)	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 E7
452)	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
453)	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
454)	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
455)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
456)	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
457)	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
458)	NCT02666105	Exemestane in Post-Menopausal Women With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666105	Nicht E6
459)	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
460)	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
461)	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
462)	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
463)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710396	Nicht E6
464)	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
465)	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
466)	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
467)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
468)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760225	Nicht E6
469)	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 E2
470)	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
471)	NCT02818920	Neoadjuvant Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818920	Nicht E6
472)	NCT02824965	Pembrolizumab + CVA21 in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824965	Nicht E6
473)	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
474)	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
475)	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
476)	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
477)	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
478)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
479)	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
480)	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
481)	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
482)	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
483)	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
484)	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
485)	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
486)	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
487)	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
488)	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
489)	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
490)	NCT02998567	Combination Study of Guadecitabine and Pembrolizumab.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998567	Nicht E6

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
491)	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
492)	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
493)	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
494)	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
495)	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
496)	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
497)	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
498)	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
499)	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
500)	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
501)	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
502)	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
503)	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
504)	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
505)	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
506)	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
507)	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
508)	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
509)	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
510)	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
511)	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
512)	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
513)	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
514)	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
515)	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
516)	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
517)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E6
518)	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
519)	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
520)	NCT03257722	Pembrolizumab + Idelalisib for Lung Cancer Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257722	Nicht E6
521)	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
522)	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
523)	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
524)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
525)	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
526)	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
527)	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
528)	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
529)	NCT03313804	Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313804	Nicht E6
530)	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
531)	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
532)	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
533)	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
534)	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
535)	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
536)	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
537)	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
538)	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
539)	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
540)	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
541)	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
542)	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
543)	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
544)	NCT03425006	Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425006	Nicht E6
545)	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
546)	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
547)	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
548)	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
549)	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
550)	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
551)	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
552)	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 E7
553)	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
554)	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
555)	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
556)	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
557)	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
558)	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 E7
559)	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
560)	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
561)	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
562)	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
563)	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
564)	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
565)	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
566)	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
567)	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
568)	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
569)	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
570)	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
571)	NCT03637803	MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803	Nicht E6
572)	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
573)	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
574)	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
575)	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
576)	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
577)	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
578)	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
579)	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
580)	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
581)	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
582)	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
583)	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
584)	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 E1
EU-CTR			
585)	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
586)	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	
587)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
588)	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
589)	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
590)	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
591)	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
592)	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
593)	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 E1
594)	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
595)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
596)	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 E2
597)	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
598)	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
599)	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
600)	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
601)	2016-004289-25	A Phase 1/2 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
602)	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
603)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
604)	2016-004678-16	A Phase 1/2, 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
605)	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
606)	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
607)	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
608)	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
609)	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
610)	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 E2
611)	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
612)	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
613)	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
614)	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
615)	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
616)	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
617)	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
618)	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
619)	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
620)	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
621)	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
622)	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			
623)	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
624)	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
625)	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
626)	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
627)	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
628)	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
629)	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
630)	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
631)	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
632)	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 E2
633)	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
634)	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
635)	EUCTR2016-004289-25-ES	A Phase 1/2 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
636)	EUCTR2016-004289-25-GB	A Phase 1/2 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
637)	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
638)	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
639)	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
640)	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
641)	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
642)	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
643)	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
644)	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
645)	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
646)	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 E2
647)	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 E2
648)	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 E2
649)	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 E2
650)	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 E2
651)	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
652)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
653)	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
654)	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
655)	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
656)	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
657)	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
658)	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
659)	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
660)	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
661)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
662)	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
663)	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
664)	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
665)	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
666)	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
667)	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
668)	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
669)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
670)	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
671)	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
672)	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
673)	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
674)	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
675)	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
676)	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
677)	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
678)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
679)	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
680)	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
681)	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
682)	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
683)	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
684)	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
685)	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
686)	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 E2
687)	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
688)	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
689)	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
690)	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
691)	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
692)	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
693)	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
694)	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
695)	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
696)	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
697)	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
698)	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
699)	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
700)	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
701)	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
702)	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
703)	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
704)	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
705)	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 E2
706)	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 E2
707)	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
708)	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 E1
709)	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 E7
710)	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
711)	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
712)	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
713)	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
714)	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
715)	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
716)	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
717)	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
718)	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
719)	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
720)	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
721)	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
722)	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
723)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760225	Nicht E6

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
724)	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 E2
725)	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
726)	NCT02818920	Neoadjuvant Pembrolizumab. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818920	Nicht E6
727)	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
728)	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
729)	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
730)	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
731)	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
732)	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
733)	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
734)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
735)	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
736)	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
737)	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
738)	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
739)	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
740)	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
741)	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
742)	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
743)	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
744)	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
745)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
746)	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
747)	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
748)	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
749)	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
750)	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
751)	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
752)	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
753)	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
754)	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
755)	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
756)	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
757)	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
758)	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
759)	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
760)	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
761)	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
762)	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
763)	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
764)	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
765)	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
766)	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
767)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
768)	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
769)	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
770)	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 E7
771)	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
772)	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
773)	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
774)	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
775)	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
776)	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
777)	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
778)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
779)	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
780)	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
781)	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
782)	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
783)	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
784)	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
785)	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
786)	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
787)	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
788)	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
789)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
790)	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
791)	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
792)	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
793)	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
794)	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
795)	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
796)	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
797)	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
798)	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
799)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
800)	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
801)	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
802)	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
803)	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
804)	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
805)	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
806)	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 E2
807)	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
808)	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
809)	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
810)	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
811)	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
812)	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
813)	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
814)	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
815)	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 E6
816)	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
817)	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			
818)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
819)	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
820)	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
821)	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
822)	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 E1
823)	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 E2
824)	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

lfd. Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss grund
825)	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
826)	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
827)	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
828)	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 E2
829)	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
830)	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
831)	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 4-208 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 4-208 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-208 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 407

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Ziele: • Bewertungen des progressionsfreien Überlebens bei therapienaiven Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, welche mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten aus der Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe wurde mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel behandelt. • Bewertung des Gesamtüberlebens bei therapienaiven Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, welche mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten aus der Kontrollgruppe. Hypothesen: • Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel verlängert das PFS im Vergleich zur Kontrollbehandlung • Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel verlängert das OS im Vergleich zur Kontrollbehandlung
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III mit Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit	Amendment 1 (China) 27.07.2017: • Verlängerung der Einschreibungsphase,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Begründung	um die benötigte Anzahl an Studienteilnehmern und Ereignissen zu erhalten, die für Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit in chinesischen Patienten mit NSCLC benötigt werden. Amendment 2 (Global) 26.10.2017: • Update des statistischen Designs zur Bewertung der Langzeitbehandlungseffekte hinsichtlich OS und PFS • Dieses Amendment ist nicht veröffentlicht worden Amendment 3 (Global) 13.11.2017: • Update des statistischen Designs zur Optimierung der Auswertung der Langzeitbehandlungseffekte hinsichtlich OS und PFS Amendment 4 (China) 20.11.2017: • Update des statistischen Designs zur Optimierung der Auswertung der Langzeitbehandlungseffekte hinsichtlich OS und PFS
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose von Stadium IV (M1a oder M1n-AJCC 7th Edition) eines plattenepithelialen NSCLC. Patienten mit gemischter Histologie waren erlaubt, wenn plattenepitheliale Komponenten in der Probe enthalten waren. • Messbare Krankheit basierend auf RECIST 1.1, festgelegt durch die lokale Prüfarzt-/Radiologenbewertung • Keine vorherige systemische Behandlung für metastasierendes NSCLC. Patienten, die eine adjuvante oder neo-adjuvante Therapie erhalten haben, waren geeignet, wenn die adjuvante/neo-adjuvante Therapie mindestens 12 Monate vor der Entwicklung der metastasierenden Krankheit beendet war. • Bereitstellung einer Tumorgewebeprobe vor der Randomisierung um den PD-L1 Status zu bewerten • Am Tag des Unterschreibens der Einwilligungserklärung älter als 18 Jahre • ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 • Adäquate Organfunktion

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien: • Vorherige systemische zytotoxische Chemotherapie für die metastasierende Erkrankung oder andere gezielte oder biologische antineoplastische Therapie, vor der ersten Dosis der Studienbehandlung; erheblicher chirurgischer Eingriff innerhalb von 3 Wochen vor der ersten Dosis • Lungenbestrahlungstherapie von >30 Gy innerhalb von 6 Monaten der ersten Dosis der Studienbehandlung • Beendigung einer palliativen Radiotherapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung • Bekannte aktive ZNS-Metastasen und/oder karzinomatöse Meningitis • Vorhandene periphere Neuropathie ≥Grad 2 durch CTCAE Version 4 Kriterium • Aktive Autoimmunerkrankung, welche eine systemische Behandlung innerhalb der letzten 2 Jahre erforderte • Einnahme chronisch systemischer Steroide. Patienten, die Bronchodilatatoren, inhalative Steroide oder lokale Steroidinjektionen periodisch verwenden mussten, wurden nicht ausgeschlossen. • Vorherige zielgerichtete Therapie mit Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-PD-L2 oder gegen andere immunregulatorische Rezeptoren oder Mechanismen • Aktive Infektion, welche eine Therapie erfordert. • Interstitielle Lungenerkrankung oder vorangegangene Pneumonitis, welche orale oder i. v. Glukokortikoide erforderte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	125 Studienzentren in 17 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Pembrolizumab Kombinationstherapie:</u> Pembrolizumab 200 mg (Tag 1) + Carboplatin AUC6 (Tag 1) + Paclitaxel 200mg/m² (Tag 1) ODER nab-Paclitaxel 100 mg/m² (Tage 1, 8, 15) Q3W für 4 Zyklen gefolgt von Pembrolizumab 200mg (Tag 1) Q3W bis Progression <u>Kontroll-Gruppe:</u> Placebo Kochsalzlösung + Carboplatin AUC6

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Tag 1) + Paclitaxel 200mg/m² (Tag 1) ODER nab-Paclitaxel 100 mg/m² (Tage 1, 8, 15) Q3W für 4 Zyklen gefolgt von Placebo Kochsalzlösung (Tag 1) Q3W bis Progression
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	Primäre Endpunkte:
		• PFS – definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Krankheitsprogression durch RECIST 1.1 basierend auf BICR oder Tod jeglicher Ursache je nachdem, was als erstes eintritt.
		• OS – definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Teilnehmer ohne dokumentierten Tod zur Zeit der Analyse wurden zum Zeitpunkt des zuletzt bekannten Kontakts zensiert.
		
		Sekundäre Endpunkte:
		• ORR – definiert als die Anzahl der Teilnehmer, die komplettes oder teilweises Ansprechen aufwiesen
		• DOR – definiert als die Zeit vom 1. dokumentierten Nachweis von komplettem oder teilweisem Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder Tod
		
		Explorative Endpunkte:
		• Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel:
		  ○ PFS (gemäß RECIST 1.1): Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung unter der darauf folgenden Therapie (PFS2); beurteilt durch Prüfarzt Review
		  ○ PFS (gemäß irRECIST); beurteilt durch Prüfarzt
		  ○ ORR und DOR (gemäß irRECIST); beurteilt durch Prüfarzt
		  ○ PFS und ORR (gemäß RECIST 1.1) beurteilt durch den Central Imaging Vendor; OS nach PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1%) und nach Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel)
		• Untersuchung der Beziehung zwischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Pembrolizumab Kombinationstherapie und Biomarkern bezüglich prädiktiven Ansprechens (z. B. PD-L2, genetische Variation, Serum sPD-L1) unter Verwendung von neu erhaltenen oder archivierten Formalin-fixiert Paraffin-eingebettetes Tumorgewebe und Blut, inklusive Serum und Plasma. • Patientenberichtete Zielkriterien: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 abhängig von der PD-L1-Expression und EuroQoL(EQ)-5D um Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Krankheitssymptomatik zu erheben • Pharmakokinetik von Carboplatin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und Pembrolizumab • Identifizierung molekularer (genomischer, metabolischer und/oder proteomischer) Biomarker, die ein klinisches Ansprechen/Resistenz, Sicherheit, pharmakodynamische Aktivität und/oder den Wirkmechanismus von Pembrolizumab und anderen Therapien anzeigen können
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die finale Analyse findet nach ca. 334 beobachteten Todesfällen statt, außer die Studie endete frühzeitig. Mit 334 Todesfällen besitzt die Studie eine Power von 90 % um ein HR von 0,7 bei einem einseitigen Konfidenzintervall mit einem Alpha-Level von 0,025 festzustellen, ca. 88 % Power um ein HR von 0,7 mit einem Alpha-Level von 0,020 (einseitig) festzustellen und ca. 75 % Power um ein HR von 0,7 mit einem Alpha-Level von 0,005 (einseitig) festzustellen. Die geplante Fallzahl liegt bei 560 Patienten, ausgehend von einer ca. 14-monatigen Registrierungsphase.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interim-Analyse 1: • Zeitpunkt: Wenn ca. 200 Patienten ca. 28 Wochen Follow-Up hinter sich haben • Zweck: Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Taxanen in ORR zeigen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Interim-Analyse 2:
		• Zeitpunkt: Wenn ca. 331 PFS Ereignisse beobachtet wurden
		• Zweck:
		  ○ 1. Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Taxanen in ORR zeigen
		  ○ 2. Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Taxanen in OS zeigen
		
		Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:
		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 Studienabbrüche aus administrativen Gründen unterbrochen werden.

8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
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 Region des Studienzentrums (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1%) und der Entscheidung des Prüfarztes für eine Chemotherapie Behandlung (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) 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. Da es sich um eine doppelblinde Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		handelt, wissen Sponsor, Prüfarzt und Patient nicht, ob die verabreichte Behandlung Pembrolizumab oder Saline Placebo enthält. Der Pharmazeut des jeweiligen Standorts erhält die Identifikationsnummer und Medikamentenzuteilung jedes Patienten und bereitet die Lösung für die Infusion vor. Die fertige Lösung stellt er dem Personal identisch verpackt zur Verfügung, um die Verblindung zu wahren.
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) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäres Wirksamkeitszielkriterium PFS:</u> Für die Schätzung des PFS in jeder Behandlungsgruppe wird die nicht-parametrische Kaplan-Meier Methode verwendet. Der Behandlungsunterscheid bezüglich PFS wird mit einem log-rank Test bewertet. Ein stratifiziertes proportionales Cox-Hazard Model mit Efron's Methode wird verwendet, um den Umfang des Behandlungsunterschieds zu bewerten. Das HR und das entsprechenden 95%-KI vom stratifizierten Cox-Model mit einer einzelnen Behandlungskovariablen wird berichtet. Die gleichen Stratifizierungsfaktoren, die bei der Randomisierung verwendet werden, werden sowohl für den log-rank Test als auch für das stratifizierte Cox Model verwendet. <u>Sekundäres Zielkriterium OS:</u> Die Kaplan-Meier Methode wird verwendet, um die Überlebenskurven zu schätzen. Die Behandlungsunterschiede im Überleben werden anhand des stratifizierten log-rank Tests bewertet. Ein stratifiziertes proportionales Cox-Hazard Model mit Efron's Methode wird verwendet, um den Umfang des Behandlungsunterschieds zu bewerten. Das HR und das entsprechenden 95%-KI vom stratifizierten Cox Model mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einer einzelnen Behandlungskovariablen wird berichtet. Die gleichen Stratifizierungsfaktoren, die bei der Randomisierung verwendet werden, werden sowohl für den log-rank Test als auch für das stratifizierte Cox Model verwendet. Die RMST Methode kann für das Gesamtüberleben verwendet werden, um den möglicherweise nicht-proportionalen Hazard Effekten gerecht zu werden und um den absoluten Nutzen der Studienbehandlung zu schätzen. Ein Heilungsratenmodel kann angewendet werden, um den dauerhaften Effekt zu schätzen. <u>Explorative Endpunkte ORR und DOR:</u> Die Berechnung zum Vergleich des ORR zwischen den Behandlungsarmen erfolgt nach der Methode von Miettinen und Nurminen für stratifizierte Daten. Es wird die Differenz des ORR der Behandlungsgruppen und das zugehörige 95 % Konfidenzintervall aus der Miettinen and Nurminen Methode mit Strata-Gewichtung nach Fallzahl berichtet. Die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung werden für die Analyse angewendet. Wenn es die Fallzahl zulässt, werden die Mediane und die Quartile des DOR deskriptiv unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Dabei werden nur solche Patienten, die ein vollständiges oder teilweises Ansprechen zeigen, in die Analyse eingeschlossen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es werden Subgruppenanalysen zu den folgenden Klassifikationsvariablen durchgeführt: • Alter (≤ 65 vs. > 65 Jahre) • Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) • Rasse (Weiß vs. Nicht-Weiß) • ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) • Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) • Region (EU vs. Nicht-EU) • PD-L1-Expression (< 1 % vs. ≥ 1 %) • Entscheidung des Prüfarztes bezüglich des Taxans der Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	Pembrolizumab Kombinationstherapie:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 278 b) 278 c) 278 Kontrollgruppe: a) 281 b) 280 c) 280
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-112) modifiziert nach (88).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient, erste Visite: 19.08.2016 Letzter Patient, letzte Visite: 03.04.2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet, es liegt ein Zwischenbericht vom 12.07.2018 vor.

a: nach CONSORT 2010.

AJCC: American Joint Committee on Cancer; AUC: Area Under the Curve; BICR: Blinded Independent Central Review; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Duration Of Response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; GCP: Good Clinical Practice; HR: Hazard Ratio; i. v.: Intravenös; IVRS: Interaktives Voice Response System; IWRS: Integriertes 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: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (in der nachfolgenden Therapielinie); Q3W: Alle 3 Wochen; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; (ir)RECIST: (Immune-related) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RMST: Restricted Mean Survival Time; sPD-L1: Lösliches PD-L1; TPS: Tumor Proportion Score; ZNS: Zentrales Nervensystem

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

Abbildung 4-112: Flow-Chart nach CONSORT für die KEYNOTE 407 modifiziert nach (88)
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PS: Leistungsstatus

Tabelle 4-209 (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 Tumore 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 Tumore eine positive PD-L1-Expression aufweisen (TPS ≥ 50 %) , sind: 1) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit 2) Beurteilung des Gesamtüberbelebens 3) Beurteilung der objektiven Ansprechrate, die gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Tumore eine positive PD-L1-Expression aufweisen (TPS ≥ 50 %) , sind: 1) Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nach irRC (Immune-related Response Criteria) 2) Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der darauf folgenden Therapie (PFS2) 3) Objektive Ansprechrate nach irRC 4) Dauer des Ansprechens nach RECIST-Kriterien Version 1.1 5) Dauer des Ansprechens nach irRC 6) Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Fragebogen, EORTC QLQ-LC13) 7) Zusammenfassung und Vergleich der Anzahl und dem Verhältnis der Patienten pro Behandlungsarm, die eine Verbesserung, Verschlechterung oder Stabilität über alle Domänen hinweg oder in einzelnen Domänen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfahren 8) Beschreibung der Patienten, die „keine“, „einige“ oder „drastische“ gesundheitliche Einschränkungen zu präspezifizierten Zeitpunkten mittels des EQ-5D Fragebogens berichten 9) Qualitätsadjustiertes Überleben gemäß der qualitätsadjustierten Zeit ohne Symptomatik und Toxizität (Q-TWiST Methode) 10) Unterschiede in den patientenberichteten Endpunkten (PRO) zwischen progredienten Patienten und Patienten, ohne radiologischen Beleg für das Fortschreiten der Krebserkrankung 11) Beurteilung der Genomsignaturen, die das Ansprechen eines Patienten für eine Therapie mit Pembrolizumab voraussagen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, kontrollierte, offene, Phase-III Studie. Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IV, deren Tumore eine stark positive PD-L1-Expression (TPS ≥ 50 %) und keine EGFR-Mutation und ALK-Translokation aufweisen, wurden im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert: • Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen • Patientenindividuell vor Randomisierung durch den Prüfarzt bestimmte platinbasierte Kombinationschemotherapie (Standard of Care [SOC]): - Pemetrexed 500 mg/m² alle 3 Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle 3 Wochen für 4-6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed 500 mg/m² alle 3 Wochen (dieser Arm ist nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie zulässig)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Pemetrexed 500 mg/m² alle drei Wochen und Cisplatin 75 mg/m² am 1. Tag eines Zyklus alle 3 Wochen für 4-6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed 500 mg/m² alle 3 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 3 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 3 Wochen für 4-6 Zyklen - Paclitaxel 200 mg/m² alle 3 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-plattenepithelialer Histologie zulässig) Die Eignung einer Chemotherapie für einen Patienten wurde vom Prüfarzt vor Randomisierung individuell bestimmt: Patienten, die eine platinbasierte Therapie im neo-adjuvanten 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 Prüfkommittee 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 • 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 2. 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 2 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 external Data Monitoring Committee 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 (PFS) 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.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschluss-kriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** 1) Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose des metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinoms vom Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und keine vorangegangene Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung 2) Messbare Erkrankung nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) 3) Alter ≥ 18 Jahre 4) Eine Lebenserwartung von mindestens drei Monaten 5) ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 6) Adäquate Organfunktion definiert als: - Absolute Neutrophilenzahl: ≥1,500 /mcL - Blutplättchen: ≥100,000 /mcL - Hämoglobin: ≥9 g/dL oder ≥5,6 mmol/L (ohne eine Transfusion innerhalb von 4 Wochen) - Serumkreatinin: ≤1,5 x ULN (Upper Limit of Normal) ODER berechnete Kreatinin-Clearance ≥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 und aktivierte partielle Thromboplastinzeit ≤1,5 x ULN

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH)-Werte im Normbereich 7) Keine vorherige Tumorerkrankung mit Ausnahme von Basalzellkarzinomen oder Plattenepithelzellkarzinomen der Haut, oberflächlichen Blasenzellkarzinomen, Gebärmutterhalskrebs in situ oder Patienten, die nach einer vorsorglich kurativen Therapie innerhalb von 5 Jahren keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression aufweisen 8) Vorliegen bestimmter Tumorgewebeprobe für Biomarker-Analysen 9) Kein Vorliegen einer EGFR-aktivierenden Mutation oder einer ALK-Translokation 10) Der Tumor sollte gemäß immunhistologischer Untersuchung eine starke PD-L1-Expression aufweisen 11) Schwangerschaft bei Frauen muss ausgeschlossen werden (negativer Schwangerschaftstest oder nicht gebärfähig) 12) Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen sich zur zweifachen Empfängnisverhütung verpflichten 13) Unterschriebene Einwilligungserklärung **Ausschlusskriterien** 1) Patienten, deren Tumor eine EGFR-aktivierende Mutation oder ALK-Translokation aufweist 2) Vorangegangene systemische Therapie zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms vom Stadium IV 3) Teilnahme in einer Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb 4 Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation 4) Die PD-L1-Expression des Tumors lässt sich nicht bestimmen 5) Systemische Steroidtherapie innerhalb von drei Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder jegliche andere Form von Immunsuppressiva 6) Systemische oder lokale antineoplastische Therapie während der Studie 7) Vorangegangene systemische zytotoxische Chemotherapie, biologische Therapie oder größere Operationen innerhalb von drei Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation oder Strahlentherapie innerhalb 6 Monate nach der ersten Dosis der Studienmedikation 8) Vorbehandlung mit einem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 oder anti-CD137 Wirkstoff oder anti-CTLA-4 Antikörper 9) Nicht vorbehandelte Metastasen des zentralen Nervensystems und/oder karzinomatöse Meningitis 10) Aktive Autoimmunerkrankung 11) Allogene Gewebe- oder Organtransplantation 12) Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung oder Pneumonitis 13) Patienten, die ein Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum bekommen haben oder werden. 14) Aktive Infektionen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		15) Vorgeschichte mit dem HIV. 16) Aktive Virushepatitis B oder C. 17) Jeglicher Zustand, jegliche Therapie oder Laborabnormalität, der/die die Ergebnisse verzerren könnte. 18) Bekannte psychiatrische Störungen oder Störungen aufgrund des Substanzmissbrauchs. 19) Aktiver Alkohol- oder Drogenmissbrauch. 20) Schwangere oder stillende Frauen.
4b	Studienorganisation und Ort der 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.	**Interventionsarm** • 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. **Kontrollarm** Patientenindividuell bestimmte platinbasierte Chemotherapie: • 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 Prüfkommittee 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	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium:** • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien:** • Gesamtüberleben • Objektive Ansprechrate **Explorative Zielkritieren:** • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung unter der darauf folgenden Therapie (PFS2) • 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 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: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung: 1) Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von 5,5 Monaten im

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kontrollarm 2) Bei 175 Ereignissen und einem HR von 0,55 beträgt die Power ~98 % 3) Rekrutierungszeitraum von 14 Monaten und mindestens 6 Monate Nachbeobachtungszeit 4) Dropout-Rate von 10 % in 12 Monaten <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 Studienabbruch	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 • Zeitpunkt der Analyse: nach ca. 20 Monaten Vorzeitiger Studienabbruch 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 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	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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	zur Zuteilung gewährleistet war	
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 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 „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“ wurde durch ein zentrales unabhängiges verblindetes Review Komitee 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	**<u>Primäres Wirksamkeitszielkriterium:</u>** <u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:</u> - 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 Region, ECOG-Leistungsstatus und Histologie. **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** <u>Gesamtüberleben:</u> - 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Efron`s tie Handling“ Methode, adjustiert nach Region, ECOG-Leistungsstatus und Histologie. Objektive Ansprechrate: - Analysepopulation: ITT-Population - Miettinen und Nurminen Methode, mit 95 %-KI und p-Werte mit den Stratifizierungsfaktoren 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, Region und ECOG-Leistungsstatus • Die primäre Analyse aller Skalen der Behandlungseffekte über die Zeit basieren auf einem Mixed Effect Model unter der "Missing at Random" (MAR) Annahme. • Mittelwertdifferenz und zugehöriges 95 %-KI basierend auf dem cLDA Modell mit den Stratifikationsfaktoren PD-L1-Expression, Region und ECOG-Leistungsstatus als Kovariaten und dem Interaktionsterm aus Behandlungs-Arm und Visite. **Sicherheitszielkriterien:** - Analysepopulation: APaT-Population [entspricht ASaT] - Deskriptive Statistik
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppen-analysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Für die primären Wirksamkeitszielkriterien wurden folgende Subgruppen analysiert: - Alter (≤ 65 vs. > 65 Jahre) - Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) - Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß) - ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) - Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) - Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht-Plattenepithelkarzinom) - Raucherstatus (aktiver Raucher/Nicht-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) **Sensitivitätsanalysen** Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung: 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 - 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 4-113 modifiziert nach (100, 117).
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Angaben nach Reck et al. (100). <u>Pembrolizumab 200mg:</u> a) n = 154 b) n = 154 c) n = 154 <u>Platinbasierte Kombinationschemotherapie:</u> a) n = 151 b) n = 150 c) n = 151
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Angaben nach Reck et al. und dem Studienbericht (100, 117). <u>Pembrolizumab 200mg:</u> Studienabbruch (n=80) Unerwünschtes klinisches Ereignis (n=17) Krankheitsprogression (n=51) Tod (n=6) Entscheidung des Prüfarztes (n=1) Widerruf der Einwilligung (n=4) Komplettes Ansprechen (n=1) <u>Platinbasierte Kombinationschemotherapie:</u> Studienabbruch (n=106) Unerwünschtes klinisches Ereignis (n=16) Krankheitsprogression (n=69)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 5. 09.2014 initiiert, die geplante Studiendauer war 36 Monate.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde am 09.05.2016 aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien beim Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Interimanalyse 2 beendet. Allen Patienten im Kontrollarm wurde der Wechsel zu Pembrolizumab nach Fortschreiten der Krebserkrankung angeboten.

a: nach CONSORT 2010.

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: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (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

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

Abbildung 4-113: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 024 modifiziert nach Reck et al. und dem Studienbericht (100, 117).

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-210 (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 der Wirkung platinhaltiger 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 SOC Chemotherapie
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungs-verhältnis	Multizentrisch, international, randomisiert, open-label, kontrollierte Studie der Phase III mit Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach	Amendment 1 (Schweden) 28.08.2014: • Ergänzung des Benefit-Risk-Abschnitts Amendment 2 (Global) 21.12.2015:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	• Anpassungen des SAP, der Ein- und Ausschlusskriterien, Update von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten, Korrekturen im Dokument (Fehler/Typos)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschluss-kriterien 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 • 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 Immunhistochemie 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, 2 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 erklären, 2 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 • 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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studien-durchführung	196 Studienzentren in 32 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Pembrolizumab-Gruppe: 200 mg Pembrolizumab wurde alle 3 Wochen am ersten Tag jedes 21-tägigen Zyklus i. v. verabreicht. Kontroll-Gruppe: Die Chemotherapie wurde in der folgenden Anordnung verabreicht: Paclitaxel 200 mg/m² ODER Pemetrexed 500 mg/m² gefolgt von Carboplatin AUC5 oder AUC6 (jeweils i. v., alle 3 Wochen am ersten Tag jedes 21-tägigen Zyklus) für 4 bis 6 Zyklen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungs-methoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungs-instrumenten	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 • Bewertung des OS bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem/metastasierendem NSCLC [TPS ≥ 1 %] behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie Sekundäre Endpunkte: • Bewertung des PFS (progressionsfreien Überlebens) bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem/metastasierendem NSCLC [TPS ≥ 50 %] behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie • Bewertung des PFS bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem/metastasierendem NSCLC [TPS ≥ 20 %] behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie • Bewertung des PFS 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 %].

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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 SOC 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 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 Studienabbruch	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: PFS und OS • Anzahl Events zum Zeitpunkt der Analyse: Ungefähr 315 PFS Fälle (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 PFS 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 Studienabbruch: 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienprotokolls, GCP und/oder anwendbare regulatorische Voraussetzungen, mit der Prozedur verbundene Problemen oder einer zu hohen Anzahl an Studienabbrüchen aus administrativen Gründen unterbrochen werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein IVRS/IWRS System wird für die zufällige Zuteilung in die Behandlungsarme verwendet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomi-sierung, Stratifizierung)	Patienten wurden nach ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1), Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. nicht-Plattenepithelkarzinom), Region des Studienzentrums (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1-Expression (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 Randomisierungs-liste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patiente n 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	a) Nein b) Nein c) Ja

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäres Wirksamkeitszielkriterium OS:</u> Die Kaplan-Meier Methode wird verwendet, um die Überlebenskurven zu schätzen. Die Behandlungsunterschiede im Überleben werden anhand des stratifizierten log-rank Tests bewertet. Ein stratifiziertes proportionales Cox-Hazard Model mit Efron's Methode wird verwendet, um den Umfang des Behandlungsunterschieds zu bewerten. Das HR und das entsprechende 95%-KI vom stratifizierten Cox-Model mit einer einzelnen Behandlungskovariablen wird berichtet. Die gleichen Stratifizierungsfaktoren wie bei der Randomisierung werden sowohl für den log-rank Test als auch für das stratifizierte Cox Model verwendet. <u>Sekundäres Wirksamkeitszielkriterium PFS:</u> Die Kaplan-Meier Methode wird verwendet, um die PFS-Kurven in jeder Behandlungsgruppe zu schätzen. Die Behandlungsunterschiede bezüglich des PFS werden anhand des stratifizierten log-rank Tests bewertet. Ein stratifiziertes proportionales Cox-Hazard Model mit Efron's Methode wird verwendet, um den Umfang des Behandlungsunterschieds zu bewerten. Das HR und das entsprechende 95%-KI vom stratifizierten Cox-Model mit einer einzelnen Behandlungskovariablen wird berichtet. Die gleichen Stratifizierungsfaktoren wie bei der Randomisierung werden sowohl für den log-rank Test als auch für das stratifizierte Cox-Model verwendet. <u>Explorative Endpunkte:</u> 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 PFS (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 PFS2 (gemäß RECIST 1.1): Überleben ohne

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Fortschreiten der Krebserkrankung unter der darauf folgenden Therapie) im Pembrolizumab-Arm und SOC-Arm, beurteilt durch den Prüfarzt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppen-analysen und adjustierte Analysen	Es werden Subgruppenanalysen zu den folgenden Klassifikationsvariablen durchgeführt: • Alter (≤ 65 vs. > 65 Jahre) • Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) • Rasse (Weiß vs. Nicht-Weiß) • ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) • Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) • Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. nicht- Plattenepithelkarzinom) • Raucherstatus (nie vs. früher vs. aktuell) • PD-L1-Expression (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)	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-114) (118)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungs-gruppe, 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	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-114)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Gründen	
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.

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: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (in der nachfolgenden Therapielinie); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAP: Statistical Analysis Plan; SOC: Systemorganklasse; TPS: Tumor Proportion Score; ZNS: Zentrales Nervensystem

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

Abbildung 4-114: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 042 (118)
ASaT: All Subjects as Treated; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

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 4-211 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 407

Studie: KEYNOTE 407

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht und Studienprotokoll	KEYNOTE 407

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine 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 4-212 (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 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:

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 es sich bei der KEYNOTE 042 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

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 es sich bei der KEYNOTE 042 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

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:

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:

Da es sich bei der KEYNOTE 042 um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf die Endpunkte dieser Kategorie. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

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

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

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

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

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

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

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

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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: Weitere Ergebnisse

Ergebnisse der TPC Survey Population für die Studie KEYNOTE 024

Tabelle 4-213: Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 024[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**		**Platinbasierte Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Gesamtüberleben	2	0 (0,0)	4	0 (0,0)
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (BICR Primäranalyse)	2	1 (50,0)	4	3 (75,0)
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	2	1 (50,0)	4	3 (75,0)
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	2	1 (50,0)	4	3 (75,0)

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit plattenepithelialer Histologie und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin und Paclitaxel Therapie

BICR: Blinded Independent Central Review; TPC: Treatment of Physician's Choice.

Tabelle 4-214: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Krankheitssymptomatik der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 024[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**		**Platinbasierte Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen				
Erschöpfung	2	2 (100,0)	4	4 (100,0)
Übelkeit und Erbrechen	2	2 (100,0)	4	2 (50,0)
Schmerzen	2	1 (50,0)	4	3 (75,0)
Dyspnoe	2	2 (100,0)	4	1 (25,0)
Schlaflosigkeit	2	2 (100,0)	4	1 (25,0)
Appetitverlust	2	1 (50,0)	4	1 (25,0)
Verstopfung	2	1 (50,0)	4	1 (25,0)
Diarrhö	2	1 (50,0)	4	2 (50,0)
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen				
Dyspnoe	2	2 (100,0)	4	2 (50,0)
Husten	2	1 (50,0)	4	2 (50,0)
Hämoptoe	2	0 (0,0)	4	0 (0,0)
Mundschmerzen	2	1 (50,0)	4	0 (0,0)
Dysphagie	2	1 (50,0)	4	1 (25,0)
Periphere Neuropathie	2	1 (50,0)	4	4 (100,0)
Alopezie	2	1 (50,0)	4	4 (100,0)
Schmerzen (Brust)	2	1 (50,0)	4	1 (25,0)
Schmerzen (Arm/Schulter)	2	1 (50,0)	4	1 (25,0)
Schmerzen (andere)	2	1 (50,0)	4	3 (75,0)
EQ-5D VAS				
EQ-5D VAS (10 Punkte)	2	2 (100,0)	4	1 (25,0)
EQ-5D VAS (7 Punkte)	2	2 (100,0)	4	2 (50,0)

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit plattenepithelialer Histologie und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin und Paclitaxel 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

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; FAS: Full Analysis Set; 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

Tabelle 4-215: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 024[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**		**Platinbasierte Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis[d] n (%)**
EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen				
Globaler Gesundheitsstatus	2	2 (100,0)	4	3 (75,0)
Körperliche Funktion	2	2 (100,0)	4	2 (50,0)
Rollenfunktion	2	2 (100,0)	4	4 (100,0)
Emotionale Funktion	2	2 (100,0)	4	0 (0,0)
Kognitive Funktion	2	2 (100,0)	4	0 (0,0)
Soziale Funktion	2	2 (100,0)	4	3 (75,0)

a: Datenschnitt: 09. Mai 2016
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: Full Analysis Set, TPC Survey Population mit plattenepithelialer Histologie und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin und Paclitaxel Therapie
d: Verschlechterung wird als die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Abnahme um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert definiert

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; TPC: Treatment of Physician's Choice

Tabelle 4-216: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 024[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**		**Platinbasierte Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	2	2 (100,0)	4	4 (100,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	2	1 (50,0)	4	1 (25,0)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	2	1 (50,0)	4	3 (75,0)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	2	0 (0,0)	4	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 09.05.2016
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated, TPC Survey Population mit plattenepithelialer Histologie und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin und Paclitaxel Therapie.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; TPC: Treatment of Physician's Choice.

Tabelle 4-217: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 024[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**		**Platinbasierte Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	2	0 (0,0)	4	0 (0,0)
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	2	0 (0,0)	4	0 (0,0)
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	2	0 (0,0)	4	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 09.05.2016
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated, TPC Survey Population mit plattenepithelialer Histologie und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin und Paclitaxel Therapie.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; TPC: Treatment of Physician's Choice

Tabelle 4-218: 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]	2	4	6
Median [Min; Max]	7,2 [6,9; 7,6]	3,0 [1,4; 3,5]	3,5 [1,4; 7,6]
Mittelwert (SD)	7,2 (0,5)	2,7 (1,0)	4,2 (2,4)
Beobachtungsdauer			
Schweres unerwünschtes Ereignis[d]			
N[g]	2	4	6
Median [Min; Max]	10,2 [9,8; 10,5]	6,0 [3,1; 6,4]	6,4 [3,1; 10,5]
Mittelwert (SD)	10,2 (0,5)	5,4 (1,6)	7,0 (2,8)
Gesamtüberleben[e]			
N[h]	2	4	6
Median [Min; Max]	9,9 [8,2; 11,5]	10,0 [7,4; 13,1]	10,0 [7,4; 13,1]
Mittelwert (SD)	9,9 (2,3)	10,1 (2,5)	10,0 (2,2)
Nachbeobachtungszeit[f]			
N[h]	2	4	6
Median [Min; Max]	10,7 [8,2; 13,1]	10,1 [7,4; 13,1]	10,1 [7,4; 13,1]
Mittelwert (SD)	10,7 (3,4)	10,2 (2,5)	10,3 (2,5)

a: Datenschnitt: 09.05.2016
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Berechnung ab dem Zeitpunkt der ersten bis zur letzten Dosierung. Bei den Therapiewechslern vom Kontroll- in den Interventionsarm 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 letzten 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, TPC Survey Population mit plattenepithelialer Histologie und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin und Paclitaxel Therapie
h: Anzahl Patienten: Intention to Treat, TPC Survey Population mit plattenepithelialer Histologie und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin und Paclitaxel Therapie

SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice.

Tabelle 4-219: Charakterisierung der ITT-Population für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % aus der Studie KEYNOTE 024

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[c]=2	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c]=4
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	68,0 (2,8)	68,0 (11,9)
Median [Min; Max]	68,0 [66,0; 70,0]	70,0 [52,0; 80,0]
Geschlecht, n (%)		
Männlich	1 (50,0)	3 (75,0)
Weiblich	1 (50,0)	1 (25,0)
Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten)		
Mittelwert (SD)	58,0 (80,4)	2,2 (1,3)
Median [Min; Max]	58,0 [1,1; 114,8]	1,7 [1,2; 4,1]
Region, n (%)		
EU	1 (50,0)	2 (50,0)
Nicht-EU	1 (50,0)	2 (50,0)
Region, n (%)		
Ostasien	1 (50,0)	1 (25,0)
Nicht-Ostasien	1 (50,0)	3 (75,0)
Hautfarbe, n (%)		
eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiaten	1 (50,0)	1 (25,0)
Schwarz oder Afroamerikaner	0 (0,0)	0 (0,0)
eingeborene Hawaiianer oder Ureinwohner der pazifischen Inseln	0 (0,0)	0 (0,0)
Weiß	1 (50,0)	3 (75,0)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)
Raucherstatus, n (%)		
Nie-Raucher	0 (0,0)	0 (0,0)
Ehemalig	1 (50,0)	4 (100,0)
Aktiv	1 (50,0)	0 (0,0)
ECOG-Leistungsstatus, n(%)		
0	1 (50,0)	2 (50,0)
1	1 (50,0)	2 (50,0)
2	0 (0,0)	0 (0,0)
Krankheitsstadium, n(%)		
IV	2 (100,0)	4 (100,0)
Tumorgröße zu Studienbeginn		
Mittelwert (SD)	81,0 (5,7)	40,0 (21,9)
Median [Min; Max]	81,0 [77,0; 85,0]	37,0 [17,0; 69,0]
Hirnmetastasen bei Studienbeginn, n(%)		
Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
Nein	2 (100,0)	4 (100,0)
Histologie, n(%)		
Plattenepithelial	2 (100,0)	4 (100,0)
Vorherige systemische adjuvante/neo-adjuvante Therapie, n(%)		
Ja	1 (50,0)	0 (0,0)
Nein	1 (50,0)	4 (100,0)

a: Datenschnitt: 09.05.2016
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: Intention to Treat, TPC Survey Population mit plattenepithelialer Histologie und vor Randomisierung

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 024[a]	
	Pembrolizumab Monotherapie N[c]=2	**Platinbasierte Chemotherapie[b]** N[c]=4
zugewiesen zu einer Carboplatin und Paclitaxel Therapie		

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice

Ergebnisse der ergänzenden Datenschnitte

Tabelle 4-220: Übersicht über die Datenschnitte der für dieses Nutzendossier relevanten Studien

Studie	Datenschnitt	Präspezifizierte Endpunkte	Grund für Datenschnitt
KEYNOTE 407	27.10.2017	ORR	Präspezifizierte Interimsanalyse (IA1) nachdem ca. 200 Patienten eine Nachbeobachtung von 28 Wochen aufwiesen.[a]
	03.04.2018	PFS und OS	Primärer Datenschnitt: Präspezifizierte Interimanalyse (IA2) für OS und PFS nach ca. 332 PFS Ereignissen.
KEYNOTE 024	09.05.2016	PFS und OS	Primärer Datenschnitt: Präspezifizierte Interimanalyse (IA2) nach ca. 189 PFS und 108 OS Ereignissen
	05.01.2017	-	Ad hoc: Auswertung für ASCO
	10.07.2017	-	Finale Analyse (präspezifiziert)
KEYNOTE 042	26.02.2018	PFS und OS	Primärer Datenschnitt: Präspezifizierte Interimsanalyse (IA2) nach ca. 315 PFS und 210 OS Ereignissen. Finale Analyse für OS.
	04.09.2018	PFS	Finale Analyse für PFS.

a: Ergebnisse werden nicht dargestellt, Abstract publiziert: J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 105) (120).

ASCO: American Society of Clinical Oncology; IA: Interimanalyse; PFS: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben

Studie KEYNOTE 024: Ergebnisse des ergänzenden Datenschnitts 05.01.2017

Tabelle 4-221: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 024[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**		**Platinbasierte Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Gesamtüberleben	2	1 (50,0)	4	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 05.01.2017
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: Intention to Treat, TPC Survey Population mit plattenepithelialer Histologie und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin und Paclitaxel Therapie

TPC: Treatment of Physician's Choice

Studie KEYNOTE 024: Ergebnisse des ergänzenden Datenschnitts 10.07.2017

Tabelle 4-222: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 024[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**		**Platinbasierte Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Gesamtüberleben	2	1 (50,0)	4	1 (25,0)

a: Datenschnitt: 10.07.2017
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: Intention to Treat, TPC Survey Population mit plattenepithelialer Histologie und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin und Paclitaxel Therapie

TPC: Treatment of Physician's Choice

Tabelle 4-223: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 024 (TPC Survey Population mit TPS ≥ 50 %)

Studie: KEYNOTE 024[a]	**Pembrolizumab Monotherapie**		**Platinbasierte Chemotherapie[b]**	
	N[c]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	2	2 (100,0)	4	4 (100,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	2	1 (50,0)	4	1 (25,0)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	2	1 (50,0)	4	3 (75,0)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	2	0 (0,0)	4	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 10.07.2017
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated, TPC Survey Population mit plattenepithelialer Histologie und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin und Paclitaxel Therapie

TPC: Treatment of Physician's Choice

Studie KEYNOTE 042: Ergebnisse des ergänzenden Datenschnitts 04.09.2018

Tabelle 4-224: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit 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 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	56	40 (71,4)	15,3 [10,6; 21,4]	64	53 (82,8)	9,0 [7,0; 11,3]	0,63 [0,41; 0,96]	0,033

a: Datenschnitt: 04.09.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: Intention to Treat, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, plattenepitheliale Histologie im Stadium IV und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin und Paclitaxel Therapie.
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
f: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-225: Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 042 (TPC Survey Population mit 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	56	53 (94,6)	3,0 [2,1; 4,3]	62	61 (98,4)	0,6 [0,4; 1,3]	0,48 [0,33; 0,70]	< 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	56	18 (32,1)	105,6 [44,3; -]	62	18 (29,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,39; 1,61]	0,529
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	56	24 (42,9)	48,3 [36,1; -]	62	28 (45,2)	23,0 [9,7; 76,1]	0,40 [0,21; 0,78]	0,007
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	56	12 (21,4)	Nicht erreicht [82,9; -]	62	10 (16,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,33; 2,15]	0,723

a: Datenschnitt: 04.09.2018
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: All Subjects as Treated, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, plattenepitheliale Histologie im Stadium IV und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin und Paclitaxel Therapie.
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score