Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cemiplimab (LIBTAYO®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 B

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- *Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder*
- *Patienten mit metastasiertem NSCLC*

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 16.07.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **19**
Abkürzungsverzeichnis **40**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **44**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 45
4.2 Methodik 60
4.2.1 Fragestellung 60
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 62
4.2.3 Informationsbeschaffung 67
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 67
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 67
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 69
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 71
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 72
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 72
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 74
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 74
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 75
4.2.5.3 Meta-Analysen 88
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 90
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 90
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 92
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 97
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 97
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 99
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 102
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 104
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 106
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 116
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 117
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT 117
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – RCT 120
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT 124

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) – RCT 128
4.3.1.3.1.4 Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) – RCT.....130
4.3.1.3.1.5 Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT 134
4.3.1.3.1.6 Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – RCT 198
4.3.1.3.1.7 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT.....268
4.3.1.3.1.8 Endpunkt Nebenwirkungen – RCT 314
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....348
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS – RCT.....359
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS – RCT 362
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT 364
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – RCT 447
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT 546
4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen – RCT .605
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....618
4.3.2 Weitere Unterlagen 618
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 618
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 618
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 619
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....620
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....624
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....625
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 627
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 630
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 630
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 647
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....650
4.3.2.1.3.1 Endpunkt – indirekte Vergleiche aus RCT.....650
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....691
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...691
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 692
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....692
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....693
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 694
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....694
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 695
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....696
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 696

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....696
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 697
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....697
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 697
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 698
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....698
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....698
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....698
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 704
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 713
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 713
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 713
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....714
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 714
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....714
4.6 Referenzliste.....716
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....725
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....736
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....740
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 744
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 880
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....895

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT 47
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich 48
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie für den indirekten Vergleich mit Brückenkomparator CTx ...49
Tabelle 4-4: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab vs. Pembrolizumab auf Endpunktebene 53
Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT 64
Tabelle 4-6: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich 65
Tabelle 4-7: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie für den indirekten Vergleich mit Brückenkomparator CTx ...66
Tabelle 4-8: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline 76
Tabelle 4-9: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline ..77
Tabelle 4-10: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG 79
Tabelle 4-11: A priori definierte Subgruppenanalysen der Studie R2810-ONC-1624 91
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-19: Demografische Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 110
Tabelle 4-20: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 111

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts OS 120
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 121
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts PFS 124
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 125
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts ORR 128
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ORR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt ORR aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 129
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts DOR 130
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DOR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt DOR aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 131
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 134
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135
Tabelle 4-37: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-Erhebung (Symptomskalen und Einzelfragen) aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 136
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Veränderung der Symptomskalen und Einzelfragen gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 138
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 158
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 168

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 178

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 188

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-LC13....198

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199

Tabelle 4-45: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)....200

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 202

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)....224

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)....235

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)....246

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)....256

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 268

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....269

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-Erhebung (Funktionsskalen) aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 270

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Veränderung der Funktionsskalen gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)....272

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)....285

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)....292

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 299

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 306

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen 314

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 315

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) 316

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) 320

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) 330

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) 339

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) 341

Tabelle 4-66: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) 343

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) 345

Tabelle 4-68: Anzahl der Patienten mit UE nach maximalem Schweregrad aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) 347

Tabelle 4-69: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie R2810-ONC-1624) 349

Tabelle 4-70: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1624 und Subgruppenmerkmale 350

Tabelle 4-71: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1624 und Subgruppenmerkmale 351

Tabelle 4-72: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1624 und Subgruppenmerkmale 353

Tabelle 4-73: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1624 und Subgruppenmerkmale 355

Tabelle 4-74: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1624 und Subgruppenmerkmale 357

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1).....359

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1).....362

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)...364

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 367

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Übelkeit / Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)...371

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 373

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1).....375

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1).....377

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1).....378

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 380

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)...384

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 389

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 391

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Übelkeit / Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)...393

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 395

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 397

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 399

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 402

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 404

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)...406

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 408

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 411

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Übelkeit / Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 413

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 415

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 417

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 418

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 420

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 422

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1).....425

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)...429

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 431

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Übelkeit / Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1).....433

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 435

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1).....438

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1).....440

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 442

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 444

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1).....445

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 447

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1).....449

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 452

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 454

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 456

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 458

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 461

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 472

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 479

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 481

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 483

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 485

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 486

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 488

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 490

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Periphere Neuropathie“ des EORTC

QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 492

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 495

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 501

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 503

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 505

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 507

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 508

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 510

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 512

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 514

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 515

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 517

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 519

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 522

Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 524

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 526

Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 528

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 529

Tabelle 4-146: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 531

Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 533

Tabelle 4-148: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 535

Tabelle 4-149: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 536

Tabelle 4-150: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 538

Tabelle 4-151: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 542

Tabelle 4-152: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 544

Tabelle 4-153: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 546

Tabelle 4-154: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 549

Tabelle 4-155: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)...551

Tabelle 4-156: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 553

Tabelle 4-157: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 555

Tabelle 4-158: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 556

Tabelle 4-159: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)...558

Tabelle 4-160: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 560

Tabelle 4-161: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)...562

Tabelle 4-162: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)...563

Tabelle 4-163: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 565

Tabelle 4-164: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 567

Tabelle 4-165: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 569

Tabelle 4-166: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 572

Tabelle 4-167: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 576

Tabelle 4-168: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 578

Tabelle 4-169: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 581

Tabelle 4-170: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 583

Tabelle 4-171: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 585

Tabelle 4-172: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 588

Tabelle 4-173: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 592

Tabelle 4-174: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 596

Tabelle 4-175: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 600

Tabelle 4-176: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) 602

Tabelle 4-177: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) 606

Tabelle 4-178: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) 607

Tabelle 4-179: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) 609

Tabelle 4-180: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) 611

Tabelle 4-181: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse (Immunreaktionen ≥ Grad 3) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) 613

Tabelle 4-182: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse (infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....614

Tabelle 4-183: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse (allergische Reaktionen ≥ Grad 2) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....616

Tabelle 4-184: Übersicht der eingeschlossenen Studie R2810-ONC-1624 618

Tabelle 4-185: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich 620

Tabelle 4-186: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich..620

Tabelle 4-187: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den adjustierten indirekten Vergleich 624

Tabelle 4-188: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den adjustierten indirekten Vergleich.....626

Tabelle 4-189: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den adjustierten indirekten Vergleich 627

Tabelle 4-190: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche 631

Tabelle 4-191: Charakterisierung der Interventionen – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche.....635

Tabelle 4-192: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche.....638

Tabelle 4-193: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche.....648

Tabelle 4-194: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....650

Tabelle 4-195: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 651

Tabelle 4-196: Operationalisierung des Endpunkts OS aus RCT für indirekte Vergleiche ...651

Tabelle 4-197: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT für indirekte Vergleiche 653

Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 654

Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab.....654

Tabelle 4-200: Ergebnis für den Endpunkt OS aus RCT für indirekte Vergleiche 656

Tabelle 4-201: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 657

Tabelle 4-202: Operationalisierung des Endpunkts PFS aus RCT für indirekte Vergleiche..657

Tabelle 4-203: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT für indirekte Vergleiche 659
Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 660
Tabelle 4-205: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab 660
Tabelle 4-206: Ergebnis für den Endpunkt PFS aus RCT für indirekte Vergleiche 661
Tabelle 4-207: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 663
Tabelle 4-208: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus RCT für indirekte Vergleiche 663
Tabelle 4-209: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT für indirekte Vergleiche 665
Tabelle 4-210: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 666
Tabelle 4-211: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab 667
Tabelle 4-212: Ergebnis für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT für indirekte Vergleiche 668
Tabelle 4-213: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 669
Tabelle 4-214: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-LC13 aus RCT für indirekte Vergleiche 670
Tabelle 4-215: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 in RCT für indirekte Vergleiche 671
Tabelle 4-216: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 672
Tabelle 4-217: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab 673
Tabelle 4-218: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT für indirekte Vergleiche 674
Tabelle 4-219: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 675
Tabelle 4-220: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus RCT für indirekte Vergleiche 676
Tabelle 4-221: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT für indirekte Vergleiche 678

Tabelle 4-222: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 679

Tabelle 4-223: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte für die Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab 679

Tabelle 4-224: Ergebnis für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT für indirekte Vergleiche 680

Tabelle 4-225: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 682

Tabelle 4-226: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen aus RCT für indirekte Vergleiche 682

Tabelle 4-227: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen in RCT für indirekte Vergleiche....685

Tabelle 4-228: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 686

Tabelle 4-229: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab 688

Tabelle 4-230: Ergebnis für Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT für indirekte Vergleiche 689

Tabelle 4-231: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 693

Tabelle 4-232: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien....694

Tabelle 4-233: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 694

Tabelle 4-234: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....695

Tabelle 4-235: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ...697

Tabelle 4-236: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen....697

Tabelle 4-237: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab vs. Pembrolizumab auf Endpunktebene 707

Tabelle 4-238: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens 713

Tabelle 4-239 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R2810-ONC-1624....880

Tabelle 4-240 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R2810-ONC-1624 896

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen direkten Vergleich gegen die ZVT Pembrolizumab-Monotherapie 101

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 123

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 127

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DOR aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 133

Abbildung 4-6: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 150

Abbildung 4-7: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 151

Abbildung 4-8: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Übelkeit / Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 152

Abbildung 4-9: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 153

Abbildung 4-10: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 154

Abbildung 4-11: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 155

Abbildung 4-12: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 156

Abbildung 4-13: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 157

Abbildung 4-14: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 158

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 160

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Schmerz) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 161

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Übelkeit / Erbrechen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 162

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 163

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 164

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 165

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Obstipation) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 166

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 167

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 168

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 170

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Schmerz) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 171

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Übelkeit / Erbrechen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 172

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 173

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 174

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 175

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Obstipation) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 176

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 177

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 178

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Ermüdung / Fatigue) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 180

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Schmerz) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 181

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Übelkeit / Erbrechen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 182

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 183

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) aus RCT (Studie 2810-

ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 184

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 185

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Obstipation) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 186

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 187

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 188

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 190

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Schmerz) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 191

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Übelkeit / Erbrechen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 191

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 192

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 193

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 194

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Obstipation) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 195

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 196

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 197

Abbildung 4-51: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 215

Abbildung 4-52: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 216

Abbildung 4-53: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 217

Abbildung 4-54: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 218

Abbildung 4-55: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 219

Abbildung 4-56: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 220

Abbildung 4-57: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 221

Abbildung 4-58: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 222

Abbildung 4-59: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 223

Abbildung 4-60: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 224

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Husten) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 226

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Hämoptoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 227

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Dyspnoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 228

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Mundschmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 229

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Dysphagie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 230

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Periphere Neuropathie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 231

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Alopezie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 232

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Brustschmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 233

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Schmerzen in Arm / Schulter) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 234

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Andere Schmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 235

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Husten) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 237

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Hämoptoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 238

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Dyspnoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 239

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Mundschmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 240

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Dysphagie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 241

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Periphere Neuropathie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 242

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Alopezie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 243

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Brustschmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 244

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Schmerzen in Arm / Schulter) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 245

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Andere Schmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 246

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Husten) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 248

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Hämoptoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 249

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Dyspnoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 250

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Mundschmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 251

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Dysphagie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 252

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Periphere Neuropathie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 252

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Alopezie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 253

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Brustschmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 254

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Schmerzen in Arm / Schulter) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 255

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Andere Schmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 256

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Husten) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 258

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Hämoptoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 259

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Dyspnoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 260

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Mundschmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 261

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Dysphagie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 262

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Periphere Neuropathie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 263

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Alopezie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 264

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Brustschmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 265

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Schmerzen in Arm / Schulter) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 266

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Andere Schmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 267

Abbildung 4-101: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 280

Abbildung 4-102: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 281

Abbildung 4-103: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 282

Abbildung 4-104: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 283

Abbildung 4-105: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 284

Abbildung 4-106: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 285

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 287

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 288

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 289

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 290

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 291

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 292

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 294

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 295

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 296

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 297

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 298

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 299

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 301

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 302

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 303

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 304

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 305

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 306

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 308

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 309

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 310

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 311

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 312

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 313

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 317

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 318

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 319

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 320

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 322

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 323

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Untersuchungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 324

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 325

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 326

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 327

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 328

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 329

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Endokrine

Erkrankungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 330

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Anämie“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 332

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Appetitverlust“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 333

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Fatigue“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 334

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Obstipation“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 334

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Übelkeit“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 335

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Erbrechen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 335

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Thrombozytopenie“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 336

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Neutropenie“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 336

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 337

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Alopezie“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 337

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Periphere Neuropathie“,

aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 338

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 338

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Untersuchungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 340

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 341

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Anämie“ aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 342

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Neutropenie“ aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 343

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse „Infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2“ aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020 346

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 361

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 362

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): < 65, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 366

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Ermüdung / Fatigue“, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): ≥ 65, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 367

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schmerz“, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): < 65, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 370

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schmerz“, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): ≥ 65, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 371

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 383

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 384

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Finanzielle Probleme“, Subgruppe Geografische Region: Europa, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 387

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Finanzielle Probleme“, Subgruppe Geografische Region: Asien, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 388

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Finanzielle Probleme“, Subgruppe Geografische Region: Rest der Welt, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 389

Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Appetitverlust“, Subgruppe ECOG-PS: 0, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 401

Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Appetitverlust“, Subgruppe ECOG-PS: 1, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 402

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe Histologie: Plattenepithel , aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 410

Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe Histologie: Nicht-Plattenepithel , aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 411

Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): < 65, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 424

Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): ≥ 65, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 425

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Finanzielle Probleme“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 428

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Finanzielle Probleme“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 429

Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 437

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 438

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Hämoptoe“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 451

Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Hämoptoe“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 452

Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Periphere Neuropathie“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 460

Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Periphere Neuropathie“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 461

Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 464

Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 465

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 466

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 467

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Geografische Region: Europa, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 468

Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Geografische Region: Asien, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 469

Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Geografische Region: Rest der Welt, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 470

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Histologie: Plattenepithel, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 471

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Histologie: Nicht-Plattenepithel, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 472

Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Geografische Region: Europa, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 475

Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Geografische Region: Asien, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 476

Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Geografische Region: Rest der Welt, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 477

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Histologie: Plattenepithel, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 478

Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Histologie: Nicht-Plattenepithel, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 479

Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Periphere Neuropathie“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 494

Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Periphere Neuropathie“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 495

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 498

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 499

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Histologie: Plattenepithel, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 500

Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Histologie: Nicht-Plattenepithel, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 501

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Histologie: Plattenepithel, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 521

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Histologie: Nicht-Plattenepithel, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 522

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Geografische Region: Europa, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 540

Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Geografische Region: Asien, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 541

Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Geografische Region: Rest der Welt, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 542

Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 548

Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 549

Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe ECOG-PS: 0, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 571

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe ECOG-PS: 1, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 572

Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 575

Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 576

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Kognitive Funktion“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 580

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Kognitive Funktion“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 581

Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 587

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 588

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 591

Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 592

Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 595

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 596

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Kognitive Funktion“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 599

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Kognitive Funktion“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 600

Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 604

Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020 605

Abbildung 4-229: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich 622

Abbildung 4-230: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der ZVT (Pembrolizumab-Monotherapie) für den adjustierten indirekten Vergleich 623

Abbildung 4-231: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher 651

Abbildung 4-232: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher 657

Abbildung 4-233: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher 663

Abbildung 4-234: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher 669

Abbildung 4-235: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher 676

Abbildung 4-236: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher 682
Abbildung 4-237: Flow Chart der Studie R2810-ONC-1624 894

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase (anaplastic lymphoma kinase)
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
APaT	All Patients as Treated
AWG	Anwendungsgebiet
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (complete response)
CSR	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CTx	Chemotherapie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Dauer des Ansprechens (duration of response)
ECOG-PS	Eastern Oncology Group-Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set

Abkürzung	**Bedeutung**
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee)
IgG4	Immunglobulin-G4-Antikörper
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irAE	Immunreaktionen (immune-related adverse events)
IRC	Unabhängiges Review-Komitee (Independent Review Committee)
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
IWRS	Interaktives webbasiertes Dialogsystem (interactive web response system)
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
LS mean	Kleinste-Quadrate-Mittelwert (least squares-mean)
LS-MWD	Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (least square-mean value difference)
Max	Maximum
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimale bedeutsame Differenz (minimal important difference)
Min	Minimum
mITT-1	Modifizierte ITT-Population 1 (PD-L1-Expression ≥ 50%)
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (mixed model repeated measures)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison

Abkürzung	**Bedeutung**
MW	Mittelwert
nab	Albumin-gebundene Nanopartikel (nanoparticle albumin bound)
NCI	National Cancer Institute
NRI	Non responder imputation
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (overall response)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PD	Krankheitsprogression (progressive disease)
PD-1	Programmed cell death protein-1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
p.o.	Oral (per os)
PR	Partielles Ansprechen (partial response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (patient-reported outcome)
PT	Bevorzugter Begriff (preferred term) nach MedDRA
Q	Quartil
q3w	Alle drei Wochen (quaque 3 weeks)
QoL	Lebensqualität (quality of life)
RANKL	Receptor Activator of NF-κB Ligand
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
ROS1	C-Ros Oncogene 1
SAF	Safety Analysis Set
SAG	Scientific Advisory Group for Oncology
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung (stable disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardisierte MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (system organ class) nach MedDRA

Abkürzung	**Bedeutung**
StD	Standardabweichung (standard deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende/s UE
TPS	Tumor Proportion Score
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Cemiplimab ist gemäß Fachinformation indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), das Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC (Sanofi 2021a).

Wie sind medizinischer Nutzen und Zusatznutzen von Cemiplimab in diesem Anwendungsgebiet (AWG) im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten?

Datenquellen

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab im AWG liegt eine klinische Studie vor. Bei der Studie R2810-ONC-1624 handelt es sich um eine laufende, multinationale, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie an Patienten im Alter ab 18 Jahren mit zytologisch oder histologisch gesicherter Diagnose eines lokal fortgeschrittenen (Stadium IIIB oder IIIC) oder metastasierten (Stadium IV) NSCLC mit einer PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen sowie ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen. Die Patienten waren keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie. Für die Erstlinienbehandlung wurden sie im Verhältnis 1:1 entweder Cemiplimab 350 mg alle drei Wochen (q3w) oder einer platinbasierten Kombinationschemotherapie (nachfolgend als Chemotherapie (CTx) bezeichnet), bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed (Kombinationen mit Pemetrexed ausschließlich bei Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie), zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und geografischer Region (Europa, Asien, Rest der Welt). Primäre Wirksamkeitsendpunkte der Studie waren Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS). Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten objektive Ansprechrate (ORR) (komplettes Ansprechen, CR, oder partielles Ansprechen, PR) und Dauer des Ansprechens (DOR). Diese Endpunkte wurden in letzter Instanz von einem verblindeten unabhängigen Review-Komitee (*Independent Review Committee*, IRC) bewertet. Zu den weiteren sekundären Endpunkten zählten gesundheitsbezogener Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL) und Nebenwirkungen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das mITT-1-Set (PD-L1-

Expression ≥ 50%) herangezogen. Dieses Analyseset berücksichtigt gemäß des ITT-Prinzips alle randomisierten Patienten ausgenommen derjenigen, bei denen sich eine PD-L1-Expression ≥ 50% bei einer Nachtestung nicht verifizieren ließ und für die insoweit eine Protokollverletzung vorlag. Die ITT Population und die mITT-1 Population (PD-L1-Expression ≥ 50%) sind hinsichtlich der Baseline-Charakteristika vergleichbar. Die mITT-1 Population (PD-L1-Expression ≥ 50%) umfasst insgesamt 563 Patienten, davon 283 (50,3 %) im Cemiplimab-Arm und 280 (49,7 %) im CTx-Arm. Die Studie R2810-ONC-1624 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2021). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG wurden adjustierte indirekte Vergleiche der Studie R2810-ONC-1624 mit den Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 durchgeführt. Dabei wurde jeweils das Verfahren von Bucher verwendet (Bucher 1997). Als Brückenkomparator wurde CTx gewählt, da sowohl die Studie R2810-ONC-1624 als auch die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 CTx-kontrolliert sind.

Für die Studie KEYNOTE 024 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) vor. Eine ausführliche Studienbeschreibung kann den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) entnommen werden (G-BA 2017).

Die Studie KEYNOTE 024 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2021). Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde vom G-BA als niedrig eingestuft.

Für die Studie KEYNOTE 042 liegen Informationen aus zwei Nutzenbewertungsverfahren mit den Vorgangsnummern 2019-04-01-D-447 (Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) und 2019-04-01-D448 (Pembrolizumab-, neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) vor. Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 wird daher getrennt nach histologischem Subtypus - nicht-plattenepithelial und plattenepithelial - durchgeführt, da für die Nutzenbewertung adäquat aufbereitete Daten, die sowohl Gesamtüberleben, Morbidität und Verträglichkeit berücksichtigen, für die KEYNOTE 042 Studie nur über die beiden Dossiers zu den zwei vorgenannten Nutzenbewertungsverfahren verfügbar sind. Eine ausführliche Beschreibung kann den Tragenden Gründen des G-BA über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in den beiden AWG entnommen werden (G-BA 2019a, 2019b).

Die Studie KEYNOTE 042 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2021). Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde vom G-BA als niedrig eingestuft.

Die Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 sind hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika intern und untereinander weitgehend homogen. Bei den Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studien mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen die Effekte einer bestimmten Erstlinientherapie auf die Krankheitsschwere des fortgeschrittenen NSCLC, dessen Tumore eine gesicherte PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen und keine EGFR- oder ALK-positiven Mutationen aufweisen. Die Unterschiede zwischen den Studien sind nicht so ausgeprägt, dass eine Anpassung der Studienpopulationen für den adjustierten indirekten Vergleich notwendig ist.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT

Kategorie	**Einschlusskriterien (E)**		**Ausschlusskriterien (A)**	
Patientenpopulation	E1	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit • laNSCLC (nicht geeignet für eine definitive Radiochemotherapie) oder • mNSCLC mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Cemiplimab 350 mg i.v., q3w	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Cemiplimab oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	Pembrolizumab-Monotherapie in zugelassener Dosierung (200 mg i.v., q3w oder 400 mg i.v., q6w)	A3	Andere Wirkstoffe oder Pembrolizumab in nicht zugelassener Dosierung
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	---

Kategorie	**Einschlusskriterien (E)**		**Ausschlusskriterien (A)**	
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase (*anaplastic lymphoma kinase*); EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor*); i.v.: intravenös; laNSCLC: Lokal fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom *(locally advanced non-small cell lung cancer*); mNSCLC: Metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom *(metastatic non-small cell lung cancer*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; q3w: alle drei Wochen; q6w: alle sechs Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); ROS1: C-Ros Oncogene 1; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich

Kategorie	**Einschlusskriterien (E)**		**Ausschlusskriterien (A)**	
Patientenpopulation	E1	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit • laNSCLC (nicht geeignet für eine definitive Radiochemotherapie) oder • mNSCLC mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Cemiplimab 350 mg i.v., q3w	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Cemiplimab oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	---
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
Studientyp	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	---
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase (*anaplastic lymphoma kinase*); EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor*); i.v.: intravenös; laNSCLC: Lokal fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom *(locally advanced non-small cell lung cancer*); mNSCLC: Metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom *(metastatic non-small cell lung cancer*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; q3w: alle drei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); ROS1: C-Ros Oncogene 1; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Bei der Recherche nach RCT mit Cemiplimab gegenüber der ZVT Pembrolizumab wurde keine direkt vergleichende Studie identifiziert. Daraufhin wurde eine Recherche nach RCT mit Cemiplimab ohne Einschränkung auf die Vergleichstherapie durchgeführt, um Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich zu identifizieren. Bei der Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich wurde einzig die Zulassungsstudie R2810-ONC-1624 für Cemiplimab im vorliegenden AWG identifiziert. Als Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich kann somit der Studienkomparator CTx dieser Studie dienen. Aus diesem Grund wurde für RCT mit der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie für den indirekten Vergleich das Kriterium Vergleichstherapie auf CTx als Brückenkomparator eingeschränkt (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie für den indirekten Vergleich mit Brückenkomparator CTx

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
Patientenpopulation	E1	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit • laNSCLC (nicht geeignet für eine definitive Radiochemotherapie) oder • mNSCLC mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen	A1	Andere Patientenpopulation

Kategorie	**Einschlusskriterien (E)**		**Ausschlusskriterien (A)**	
Intervention	E2	Pembrolizumab-Monotherapie in zugelassener Dosierung (200 mg i.v., q3w oder 400 mg i.v., q6w)	A2	Andere Dosierung von Pembrolizumab oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	CTx[a,b]: Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin[c, e], Paclitaxel und Cisplatin oder Carboplatin[c], Gemcitabin und Cisplatin oder Carboplatin[d]	A3	Andere Therapien oder genannte Therapien nicht gemäß Zulassung
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	---
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

a: Einschränkung auf den Studienkomparator der im Rahmen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cemiplimab für den indirekten Vergleich identifizierten Zulassungsstudie R2810-ONC-1624.

b: Dosierung der Wirkstoffe: Carboplatin: AUC von 5 oder 6 mg/m² IV; Cisplatin: 75 mg/m² IV; Paclitaxel: 200 mg/m² IV; Pemetrexed: 500 mg/m² IV; Gemcitabin: 1.250 mg/m² IV

c: Verabreichungsschema: Tag 1 alle drei Wochen für 4-6 Zyklen

d: Verabreichungsschema: Tag 1 (Gemcitabin zusätzlich an Tag 8) alle drei Wochen für 4-6 Zyklen

e: Optional im Anschluss Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, Tag 1 alle drei Wochen

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase (*anaplastic lymphoma kinase*); CTx: Chemotherapie;
EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor*); i.v.: intravenös;
mNSCLC: Metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom *(metastatic non-small cell lung cancer*);
PD-L1: Programmed cell death ligand 1; q3w: alle drei Wochen; q6w: alle sechs Wochen;
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts zur Studie R2810-ONC-1624. Die Extraktion und Dokumentation wurde unter Verwendung von Anhang 4-F und mittels der folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte durchgeführt:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) wurde nach den Vorgaben der Modulvorlage für die endpunktübergreifenden Aspekte

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung von Patienten bzw. Behandlern,
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung,
- sonstige Aspekte

bewertet und als ‚niedrig' oder ‚hoch' eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (B) wurde nach den Vorgaben der Modulvorlage für die endpunktspezifischen Aspekte

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

bewertet und ebenfalls als ‚niedrig' oder ‚hoch' eingestuft.

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene. Hierzu wurden folgende Kategorien gemäß Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen (IQWiG 2020):

- **hohe qualitative Ergebnissicherheit:** Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial
- **mäßige qualitative Ergebnissicherheit:** Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial
- **geringe qualitative Ergebnissicherheit:** Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisierten vergleichenden Studie.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit (s. o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im IQWiG-Methodenpapier (IQWiG 2020).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG wurden adjustierte indirekte Vergleiche der Studie R2810-ONC-1624 mit den Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 durchgeführt. Dabei wurde jeweils das Verfahren von Bucher verwendet. Als Brückenkomparator wurde CTx gewählt, da sowohl die Studie R2810-ONC-1624 als auch die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 CTx-kontrolliert sind.

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Cemiplimab und Pembrolizumab musste für den Vergleich der Ergebnisse der Studie R2810-ONC-1624 und der Studie KEYNOTE 042 auf Basis der histologischen Subpopulationen, plattenepitheliale und nicht-plattenepitheliale Histologie, durchgeführt werden, da keine verwendbaren, adäquaten Daten für die Gesamtpopulation der KEYNOTE 042 außerhalb der Nutzenbewertungen mit den Vorgangsnummern 2019-04-01-D-447 und 2019-04-01-D-448 vorliegen, über die ein Vergleich der Verträglichkeit anhand von Time-to-Event-Analysen für die histologisch nicht-unterteilte Gesamtpopulation möglich gewesen wäre. Da für diese Nutzenbewertungsverfahren die Patientenpopulation auf Grund der Zulassung der zu bewertenden Kombinationen nach histologischen Subtypen aufgeteilt war, musste diese Aufteilung auch für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs für die R2810-ONC-1624 Studie durchgeführt werden. Grundsätzlich ist eine Ableitung des Zusatznutzens für Cemiplimab auf Basis von histologischen Subpopulationen jedoch nicht notwendig, da weder für Cemiplimab, basierend auf den Ergebnissen der R2810-ONC-1624 Studie, noch für Pembrolizumab, basierend auf den Studienergebnissen der KEYNOTE Studien und dem Cochrane Review von Ferrara et al. eine Effektmodifikation hinsichtlich der Histologie anzunehmen ist (Ferrara 2021). Auch der G-BA hat bei der Festlegung der ZVT keine Unterteilung nach unterschiedlichen histologischen Subtypen vorgenommen.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß den in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.

Tabelle 4-4: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab vs. Pembrolizumab auf Endpunktebene

Endpunkt	**R2810-ONC-1624 Cemiplimab vs. CTx**	**KEYNOTE Pembrolizumab vs. CTx**	**Cemiplimab vs. Pembrolizumab**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
	HR [95 %-KI]	**HR [95 %-KI]**	**HR [95 %KI][a] p-Wert**	
Indirekter Vergleich R2810-ONC-1624 vs. KEYNOTE 024				
Mortalität (mITT-1)				
OS	0,57 [0,42; 0,77]	0,60 [0,41; 0,89]	0,94 [0,58; 1,54] 0,8278	Kein Zusatznutzen
Morbidität (mITT-1)				
PFS	0,54 [0,43; 0,68]	0,50 [0,37; 0,68]	1,08 [0,74; 1,58] 0,6949	Kein Zusatznutzen
Morbidität erfasst über den EORTC QLQ-C30 (mITT-1)				
Erschöpfung	0,66 [0,52; 0,84]	0,71 [0,51; 0,97]	0,93 [0,62; 1,39] 0,7365	Kein Zusatznutzen
Schmerzen	0,75 [0,56; 0,99]	0,72 [0,51; 1,01]	1,04 [0,66; 1,62] 0,8850	Kein Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	0,46 [0,34; 0,61]	0,39 [0,25; 0,59]	1,17 [0,70; 1,97] 0,5546	Kein Zusatznutzen
Dyspnoe	0,84 [0,61; 1,15]	0,63 [0,42; 0,96]	1,33 [0,79; 2,23] 0,2876	Kein Zusatznutzen
Schlaflosigkeit	0,88 [0,65; 1,18]	0,70 [0,48; 1,03]	1,25 [0,77; 2,03] 0,3741	Kein Zusatznutzen
Appetitverlust	0,57 [0,43; 0,77]	0,56 [0,37; 0,83]	1,02 [0,62; 1,68] 0,9342	Kein Zusatznutzen
Obstipation	0,66 [0,48; 0,91]	0,49 [0,33; 0,73]	1,34 [0,80; 2,24] 0,2638	Kein Zusatznutzen
Diarrhoe	0,90 [0,62; 1,30]	0,63 [0,40; 1,01]	1,43 [0,79; 2,58] 0,2388	Kein Zusatznutzen

Endpunkt	**R2810-ONC-1624 Cemiplimab vs. CTx**	**KEYNOTE Pembrolizumab vs. CTx**	**Cemiplimab vs. Pembrolizumab**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
	HR [95 %-KI]	**HR [95 %-KI]**	**HR [95 %KI][a] p-Wert**	
Finanzielle Probleme	0,83 [0,60; 1,14]	0,59 [0,37; 0,94]	1,41 [0,80; 2,48] 0,2389	Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst über den EORTC QLQ-C30 (mITT-1)				
Physische Funktion	0,53 [0,40; 0,70]	0,57 [0,41; 0,81]	0,93 [0,60; 1,44] 0,7467	Kein Zusatznutzen
Rollenfunktion	0,67 [0,51; 0,87]	0,62 [0,44; 0,88]	1,07 [0,69; 1,66] 0,7606	Kein Zusatznutzen
Emotionale Funktion	0,58 [0,42; 0,81]	0,71 [0,45; 1,10]	0,82 [0,47; 1,43] 0,4982	Kein Zusatznutzen
Kognitive Funktion	0,65 [0,49; 0,85]	0,85 [0,59; 1,23]	0,76 [0,48; 1,20] 0,2422	Kein Zusatznutzen
Soziale Funktion	0,60 [0,46; 0,79]	0,49 [0,34; 0,70]	1,23 [0,79; 1,92] 0,3694	Kein Zusatznutzen
Globaler Gesundheitsstatus / QoL	0,77 [0,59; 1,01]	0,65 [0,45; 0,93]	1,19 [0,76; 1,87] 0,4621	Kein Zusatznutzen
Morbidität erfasst über den EORTC QLQ-LC13 (mITT-1)				
Husten	1,06 [0,76; 1,47]	0,75 [0,50; 1,14]	1,41 [0,83; 2,39] 0,2031	Kein Zusatznutzen
Hämoptoe	0,77 [0,49; 1,21]	0,59 [0,27; 1,29]	1,31 [0,53; 3,23] 0,5686	Kein Zusatznutzen
Dyspnoe	0,94 [0,73; 1,22]	0,88 [0,62; 1,24]	1,07 [0,70; 1,65] 0,7651	Kein Zusatznutzen
Mundschmerzen	0,61 [0,40; 0,91]	0,33 [0,20; 0,54]	1,84 [0,97; 3,50] 0,0629	Kein Zusatznutzen
Dysphagie	0,73 [0,48; 1,11]	0,44 [0,26; 0,74]	1,65 [0,84; 3,24] 0,1454	Kein Zusatznutzen

Endpunkt	**R2810-ONC-1624 Cemiplimab vs. CTx**	**KEYNOTE Pembrolizumab vs. CTx**	**Cemiplimab vs. Pembrolizumab**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
	HR [95 %-KI]	**HR [95 %-KI]**	**HR [95 %KI][a] p-Wert**	
Periphere Neuropathie	0,46 [0,35; 0,62]	0,49 [0,33; 0,73]	0,94 [0,58; 1,55] 0,8333	Kein Zusatznutzen
Alopezie	0,18 [0,13; 0,26]	0,09 [0,05; 0,17]	2,02 [0,99; 4,1] 0,0502	Kein Zusatznutzen
Schmerzen (Brust)	0,59 [0,42; 0,83]	0,62 [0,38; 1,02]	0,95 [0,52; 1,74] 0,8890	Kein Zusatznutzen
Schmerzen (Arm/Schulter)	0,88 [0,64; 1,20]	1,11 [0,71; 1,72]	0,79 [0,46; 1,36] 0,3988	Kein Zusatznutzen
Schmerzen (andere)	0,91 [0,67; 1,24]	0,90 [0,63; 1,28]	1,01 [0,63; 1,62] 0,9634	Kein Zusatznutzen
Verträglichkeit (SAF)				
UE gesamt	0,51 [0,43; 0,60]	0,76 [0,60; 0,97]	0,67 [0,50; 0,89] 0,0065	Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab
SUE	0,76 [0,57; 1,03]	1,00 [0,71; 1,41]	0,76 [0,49; 1,20] 0,2450	Kein Zusatznutzen
Schwere UE	0,52 [0,41; 0,66]	0,49 [0,36; 0,66]	1,07 [0,73; 1,57] 0,7457	Kein Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führten	1,10 [0,55; 2,21]	0,60 [0,31; 1,19]	1,83 [0,69; 4,82] 0,2245	Kein Zusatznutzen
Indirekter Vergleich R2810-ONC-1624 vs. KEYNOTE 042 (plattenepitheliale Histologie)				
Mortalität (mITT-1)				
OS	0,48 [0,30; 0,77]	0,60 [0,39; 0,94]	0,81 [0,43; 1,52] 0,5158	Kein Zusatznutzen

Endpunkt	**R2810-ONC-1624 Cemiplimab vs. CTx**	**KEYNOTE Pembrolizumab vs. CTx**	**Cemiplimab vs. Pembrolizumab**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
	HR [95 %-KI]	**HR [95 %-KI]**	**HR [95 %KI][a] p-Wert**	
Morbidität (mITT-1)				
PFS	0,48 [0,34; 0,67]	0,67 [0,45; 1,01]	0,72 [0,42; 1,21] 0,2156	Kein Zusatznutzen
Verträglichkeit (SAF)				
UE, gesamt	0,46 [0,36; 0,58]	0,48 [0,33; 0,70]	0,95 0,61; 1,49] 0,8345	Kein Zusatznutzen
SUE	0,74 [0,45; 1,23]	0,89 [0,44; 1,79]	0,84 [0,35; 1,98] 0,6957	Kein Zusatznutzen
Schwere UE	0,45 [0,31; 0,67]	0,44 [0,23; 0,84]	1,03 [0,48; 2,19] 0,9493	Kein Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,75 [0,25; 2,21]	1,03 [0,39; 2,75]	0,72 [0,17; 3,12] 0,6780	Kein Zusatznutzen
Indirekter Vergleich R2810-ONC-1624 vs. KEYNOTE 042 (nicht-plattenepitheliale Histologie)				
Mortalität (mITT-1)				
OS	0,64 [0,43; 0,96]	0,88 [0,60; 1,30]	0,73 [0,42; 1,27] 0,2655	Kein Zusatznutzen
Morbidität (mITT-1)				
PFS	0,60 [0,44; 0,81]	0,98 [0,70; 1,39]	0,61 [0,39; 0,96] 0,0327	**Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**
Verträglichkeit (SAF)				
UE, gesamt	0,57 [0,46; 0,71]	0,54 [0,39; 0,73]	1,06 [0,73; 1,55] 0,7646	Kein Zusatznutzen
SUE	0,80 [0,56; 1,15]	2,37 [1,40; 3,99]	0,34 [0,18; 0,64] 0,0009	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**

Endpunkt	**R2810-ONC-1624 Cemiplimab vs. CTx**	**KEYNOTE Pembrolizumab vs. CTx**	**Cemiplimab vs. Pembrolizumab**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
	HR [95 %-KI]	**HR [95 %-KI]**	**HR [95 %KI][a] p-Wert**	
Schwere UE	0,58 [0,43; 0,79]	0,86 [0,58; 1,29]	0,68 [0,41; 1,12] 0,1300	Kein Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führten	1,45 [0,57; 3,72]	1,05 [0,51; 2,17]	1,38 [0,42; 4,53] 0,6068	Kein Zusatznutzen

a: Indirekter Vergleich nach Bucher

Die Werte in der Tabelle werden, mit Ausnahme der p-Werte, auf zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt, die Berechnung bezieht mehr Nachkommastellen mit ein.

Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-1624 in der Gesamtpopulation auf 283 Patienten unter Cemiplimab und 280 Patienten unter CTx.

Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-1624 in der Teilpopulation mit plattenepithelialer Histologie auf 122 Patienten unter Cemiplimab und 121 Patienten unter CTx.

Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-1624 in der Teilpopulation mit nicht-plattenepithelialer Histologie auf 161 Patienten unter Cemiplimab und 159 Patienten unter CTx.

Der indirekte Vergleich beruht für KEYNOTE 024 in der Gesamtpopulation auf 154 Patienten unter Pembrolizumab und 151 Patienten unter CTx.

Der indirekte Vergleich beruht für KEYNOTE 042 in der Teilpopulation mit plattenepithelialer Histologie auf 57 Patienten unter Pembrolizumab und 63 Patienten unter CTx.

Der indirekte Vergleich beruht für KEYNOTE 042 in der Teilpopulation mit nicht-plattenepithelialer Histologie auf 90 Patienten unter Pembrolizumab und 86 Patienten unter CTx.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modifizierte ITT-Population 1; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Die adjustierten indirekten Vergleiche zwischen Cemiplimab und Pembrolizumab, auf Basis der grundsätzlich vergleichbaren RCT R2810-ONC-1624 für Cemiplimab und KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für Pembrolizumab zeigen ein endpunktübergreifend sehr vergleichbares Bild. Hinsichtlich des OS und der über PRO Endpunkte erfassten Morbidität und Mortalität lassen sich keine für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Unterschiede zwischen den Studien feststellen.

Für den patientenrelevanten Endpunkt PFS kann im Vergleich zwischen R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 für die Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie ein signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab mit einer HR von 0,61 [95 %-Konfidenzintervall (KI) 0,39; 0,96] festgestellt werden. Das Ausmaß des Unterschieds entspricht auf Endpunktebene für diesen adjustierten indirekten Vergleich einem geringen Zusatznutzen. Somit liegt ein bewertungsrelevanter Vorteil für Cemiplimab für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie in der Zusatznutzenkategorie Morbidität vor.

Für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Verträglichkeit zeigen die adjustierten indirekten Vergleiche zwischen R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 in den meisten Kategorien keine für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Vorteile. Für den patientenrelevanten Endpunkt SUE kann im Vergleich zwischen R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 für die Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie ein signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab mit einer HR von 0,34 [95 %-KI 0,18; 0,64] festgestellt werden. Das Ausmaß des Unterschieds entspricht auf Endpunktebene für diesen adjustierten indirekten Vergleich einem erheblichen Zusatznutzen. Somit liegt ein bewertungsrelevanter Vorteil für Cemiplimab für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie in der Zusatznutzenkategorie Verträglichkeit vor.

Die Ergebnisse des nach Bucher durchgeführten indirekten Vergleichs für Cemiplimab werden im Wesentlichen auch durch eine unabhängig von der deutschen Nutzenbewertung durchgeführten Netzwerkmetaanalyse (NMA) bestätigt (Regeneron 2021a). Die Autoren schlussfolgern, dass Cemiplimab hinsichtlich des Endpunkts OS Pembrolizumab weder über- noch unterlegen ist. Ebenso ist die ORR für beide Substanzen vergleichbar. Bei dem Endpunkt PFS kommt die NMA zur Schlussfolgerung, dass über alle Studien hinweg für Cemiplimab ein Vorteil gegenüber Pembrolizumab vorliegt. Die Verträglichkeitsendpunkte wurden in der NMA nicht als Time-to-Event-Analysen dargestellt, so dass die Ergebnisse keine Aussagekraft im Vergleich zu den Ergebnissen nach Bucher haben, die jedoch der Ableitung des Zusatznutzens zugrunde liegen. Beim Inzidenz-basierten Vergleich über alle Studien hinweg, konnte festgestellt werden, dass Cemiplimab sowohl hinsichtlich der schweren UE als auch der UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, keinen Vor- oder Nachteil gegenüber Pembrolizumab aufweist.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cemiplimab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC, sind die Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche zwischen R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 zu berücksichtigen. Zusätzlich wird der Zusatznutzen für Cemiplimab durch die Ergebnisse einer unabhängig vom indirekten Vergleich nach Bucher durchgeführten NMA gestützt.

In den Kategorien Morbidität und Verträglichkeit finden sich einzelne statistisch signifikante Vorteile für Cemiplimab im Vergleich zu Pembrolizumab für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Für die anderen patientenrelevanten Endpunkte zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede für Cemiplimab im Vergleich zu Pembrolizumab.

Im adjustierten indirekten Vergleich der Gesamtpopulationen von Cemiplimab auf Basis der Studie R2810-ONC-1624 gegenüber Pembrolizumab auf Basis der Studie KEYNOTE 024 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Cemiplimab und Pembrolizumab festgestellt werden. Im adjustierten indirekten Vergleich der Teilpopulationen mit nicht-plattenepithelialer Histologie der Studien R2810-ONC-1624 für Cemiplimab und KEYNOTE 042 für Pembrolizumab ergibt sich ein patientenrelevanter Zusatznutzen aufgrund von zwei signifikanten Vorteilen für Cemiplimab aus den Nutzenbewertungskategorien Morbidität und Verträglichkeit. Dies wird weiter gestützt durch die hohe, im Rahmen der Studie R2810-ONC-1624 nachgewiesene Wirksamkeit von Cemiplimab gegenüber dem Studienkomparator CTx und der Konsistenz der Ergebnisse des nach Bucher durchgeführten indirekten Vergleichs mit den Ergebnissen einer NMA. Daher ergibt sich für Cemiplimab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit einer PDL1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC in der Gesamtschau ein Vorteil, der auf Grund des adjustierten indirekten Vergleichs als Anhaltspunkt und im Ausmaß als nicht quantifizierbar zu bewerten ist.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Cemiplimab ist gemäß Fachinformation indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC (Sanofi 2021a).

Wie sind medizinischer Nutzen und Zusatznutzen von Cemiplimab in diesem AWG im Vergleich zu der vom G-BA definierten ZVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten?

Patientenpopulation

Cemiplimab ist im vorliegenden AWG gemäß Fachinformation angezeigt zur Erstlinienbehandlung des NSCLC mit einer PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (laNSCLC), die für eine definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen, oder bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC (mNSCLC) (Sanofi 2021a).

Intervention

Cemiplimab gehört zu den Checkpoint-Inhibitoren des Signalweges des PD-1. Es ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Immunglobulin-G4 (IgG4)-Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und auf diese Weise dessen Interaktion mit den Liganden 1 und 2 (PD-L1 und PD-L2) blockiert. Entsprechend der Zulassung erfolgt die Behandlung mit Cemiplimab als Monotherapie mittels intravenöser Infusion über 30 Minuten in einer Dosierung von 350 mg q3w (Sanofi 2021a). Der Wirkmechanismus von Cemiplimab ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

Vergleichstherapie

Als ZVT im vorliegenden AWG von Cemiplimab bestimmte der G-BA (G-BA 2020a):

- Pembrolizumab-Monotherapie

In Deutschland ist unter der Berücksichtigung immunhistochemisch, histologisch und genetisch unterschiedlicher Ausprägungen der Tumore kein Wirkstoff zugelassen, der eine exakte Übereinstimmung mit dem vorliegenden AWG von Cemiplimab aufweist. Siebzehn zugelassene Wirkstoffe zeigen eine zumindest teilweise Überschneidung mit dem vorliegenden AWG von Cemiplimab oder ein breiteres AWG. Zu diesen 17 Wirkstoffen zählen 12 Chemotherapeutika (darunter Carboplatin im Off-Label-Use), zwei Proteinkinase-Inhibitoren und drei monoklonale Antikörper. Die beste Übereinstimmung mit Cemiplimab im vorliegenden AWG besteht für Pembrolizumab, dessen AWG u. a. die Erstlinienbehandlung des mNSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (*Tumor proportion score* [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen umfasst (MSD 2021).

Der Nachweis des Nutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG erfolgt auf Basis der pivotalen, randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie R2810-ONC-1624 im Rahmen eines direkten Vergleichs von Cemiplimab gegenüber einer CTx:

- Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin oder
- Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin oder
- Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin, gefolgt von einer optionalen Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bei Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Die Gabe einer Pemetrexed enthaltenden Kombination war für Patienten mit plattenepithelialem NSCLC nicht empfohlen.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG wird ein adjustierter indirekter Vergleich von Cemiplimab gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT, Pembrolizumab-Monotherapie, über den Brückenkomparator CTx herangezogen.

Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen entsprechend der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) dargestellt (BMJV 2019).

Die im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 detailliert beschrieben.

Studientypen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG erfolgt anhand der pivotalen, randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) der Phase III (R2810-ONC-1624) und zwei RCT der Phase III zur ZVT, Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024; KEYNOTE 042).

Die Empfehlungen des Ausschusses für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) zur Zulassung von Cemiplimab im vorliegenden AWG basieren auf den Ergebnissen der pivotalen klinischen Phase III-Studie R2810-ONC-1624 (EMA 2021).

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse der Studie R2810-ONC-1624 für eine Teilpopulation des Full Analysis Sets (FAS) dargestellt, die ausschließlich Patienten umfasst, deren Tumore, entsprechend dem vorliegenden AWG von Cemiplimab, eine bestätigte PD-L1-Expression ≥ 50 % aufweisen. Diese Teilpopulation wird im Folgenden als mITT-1-Set (PD-L1-Expression ≥ 50%) bezeichnet.

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizierten, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien berücksichtigen die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer, Sprache, Publikationstyp sowie Studienstatus (Tabelle 4-5, Tabelle 4-6, Tabelle 4-7).

Die **Patientenpopulation** wird durch das zugelassene AWG definiert (Sanofi 2021a) und umfasst erwachsene Patienten in der Erstlinientherapie mit laNSCLC, die für eine definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen oder mit mNSCLC, und deren Tumore PD-L1 in ≥ 50 % der Tumorzellen exprimieren und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweisen. Es wurden Studien eingeschlossen, in denen das zu bewertende Arzneimittel Cemiplimab im vorliegenden AWG in der zugelassenen Art der Anwendung (**Intervention)** als intravenöse Infusion über 30 Minuten in einer Dosierung von 350 mg alle drei Wochen (q3w) geprüft wurde. Als zweckmäßige **Vergleichstherapie** legte der G-BA die Pembrolizumab-Monotherapie fest (G-BA 2020a). Die Studiensuche konzentrierte sich daher auf Cemiplimab und Pembrolizumab. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG basiert auf patientenrelevanten **Endpunkten** aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es musste wenigstens ein patientenrelevanter Endpunkt aus einer der vier Kategorien gegeben sein. Hinsichtlich **Studientyp**, **Publikationstyp** und **Sprache** wurden abgeschlossene oder laufende RCT eingeschlossen, zu denen Vollpublikationen, publizierte Zwischenergebnisse oder andere ausführliche Ergebnisberichte in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sind. Nicht berücksichtigt wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen, Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorliegen. Die **Studiendauer** wurde nicht eingeschränkt, da sie zum einen von der Zeitspanne des Überlebens und zum anderen vom Ansprechen auf die Behandlung bestimmt wird.

Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT

Kategorie	**Einschlusskriterien (E)**		**Ausschlusskriterien (A)**	
Patientenpopulation	E1	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit • laNSCLC (nicht geeignet für eine definitive Radiochemotherapie) oder • mNSCLC mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Cemiplimab 350 mg i.v., q3w	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Cemiplimab oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	Pembrolizumab-Monotherapie in zugelassener Dosierung (200 mg i.v., q3w oder 400 mg i.v., q6w)	A3	Andere Wirkstoffe oder Pembrolizumab in nicht zugelassener Dosierung
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	---
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase (*anaplastic lymphoma kinase*); EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor*); i.v.: intravenös; laNSCLC: Lokal fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom *(locally advanced non-small cell lung cancer*); mNSCLC: Metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom *(metastatic non-small cell lung cancer*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; q3w: alle drei Wochen; q6w: alle sechs Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); ROS1: C-Ros Oncogene 1; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-6: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich

Kategorie	**Einschlusskriterien (E)**		**Ausschlusskriterien (A)**	
Patientenpopulation	E1	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit • laNSCLC (nicht geeignet für eine definitive Radiochemotherapie) oder • mNSCLC mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Cemiplimab 350 mg i.v., q3w	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Cemiplimab oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	---
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	---
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase (*anaplastic lymphoma kinase*); EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor*); i.v.: intravenös; laNSCLC: Lokal fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom *(locally advanced non-small cell lung cancer*); mNSCLC: Metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom *(metastatic non-small cell lung cancer*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; q3w: alle drei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); ROS1: C-Ros Oncogene 1; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bei der Recherche nach RCT mit Cemiplimab gegenüber der ZVT Pembrolizumab wurde keine direkt vergleichende Studie identifiziert. Daraufhin wurde eine Recherche nach RCT mit Cemiplimab ohne Einschränkung auf die Vergleichstherapie durchgeführt, um Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich zu identifizieren. Bei der Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich wurde einzig die Zulassungsstudie R2810-ONC-1624 für Cemiplimab im vorliegenden AWG identifiziert. Als Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich kann somit der Studienkomparator Platinbasierte Chemotherapie (CTx) dieser Studie dienen. Aus diesem Grund wurde für RCT mit der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie für den indirekten Vergleich das Kriterium Vergleichstherapie auf CTx als Brückenkomparator eingeschränkt (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie für den indirekten Vergleich mit Brückenkomparator CTx

Kategorie	**Einschlusskriterien (E)**		**Ausschlusskriterien (A)**	
Patientenpopulation	E1	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit • laNSCLC (nicht geeignet für eine definitive Radiochemotherapie) oder • mNSCLC mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Pembrolizumab-Monotherapie in zugelassener Dosierung (200 mg i.v., q3w oder 400 mg i.v., q6w)	A2	Andere Dosierung von Pembrolizumab oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	CTx[a,b]: Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin[c, e], Paclitaxel und Cisplatin oder Carboplatin[c], Gemcitabin und Cisplatin oder Carboplatin[d]	A3	Andere Therapien oder genannte Therapien nicht gemäß Zulassung
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	---
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

a: Einschränkung auf den Studienkomparator der im Rahmen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cemiplimab für den indirekten Vergleich identifizierten Zulassungsstudie R2810-ONC-1624
b: Dosierung der Wirkstoffe: Carboplatin: AUC von 5 oder 6 mg/m² IV; Cisplatin: 75 mg/m² IV; Paclitaxel: 200 mg/m² IV; Pemetrexed: 500 mg/m² IV; Gemcitabin: 1.250 mg/m² IV
c: Verabreichungsschema: Tag 1 alle drei Wochen für 4-6 Zyklen
d: Verabreichungsschema: Tag 1 (Gemcitabin zusätzlich an Tag 8) alle drei Wochen für 4-6 Zyklen
e: Optional im Anschluss Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, Tag 1 alle drei Wochen

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase (*anaplastic lymphoma kinase*); CTx: Chemotherapie;
EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor*); i.v.: intravenös;
mNSCLC: Metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom *(metastatic non-small cell lung cancer*);
PD-L1: Programmed cell death ligand 1; q3w: alle drei Wochen; q6w: alle sechs Wochen;
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations) 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 bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit Cemiplimab im vorliegenden AWG wurde am 28. Mai 2021 entsprechend den Vorgaben in den folgenden Datenbanken, jeweils über die Suchoberfläche Ovid, durchgeführt:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (inklusive „in-process & other non-indexed citations”)
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Cochrane Database of Systematic Reviews

Für die Eingrenzung auf den Studientyp 'Randomisierte kontrollierte Studien' wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong 2006).

Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Alle Suchvorgänge wurden nach den Kriterien „Population“, „Intervention“, „Comparison“, „Outcome“ (PICO) in den drei Blöcken „Indikation“, „Intervention“ und „Studiendesign“ durchgeführt. Zeitliche Einschränkungen erfolgten nicht.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der ZVT, Pembrolizumab-Monotherapie, fand am 28. Mai 2021 ebenfalls in den vorstehend genannten Datenbanken statt. Die Suchstrategie folgte der gleichen Prozedur wie bei dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden AWG.

Detaillierte Angaben zu den Suchstrategien, dem Rechercheverlauf und den verwendeten Suchbegriffen finden sich in Anhang 4-A. Ergebnisse zu den Recherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.2.1.1.2 sowie Anhang 4-C dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 Suche nach RCT mit Cemiplimab im vorliegenden AWG sowie mit der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie wurde am 03. Juni 2021 in den folgenden Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov (https://www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (https://www.clinicaltrialsregister.eu)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) (https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx)
- Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency, EMA) (https://clinicaldata.ema.europa.de/web/cdp/home)
- Arzneimittelinformationssystem (AMIce), Datenbank des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/)

Für die Suche kam für jedes Studienregister bzw. jede Studienergebnisdatenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Die Recherche für Clinical Data und AMIce beschränkte sich entsprechend den Vorgaben auf die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregister-recherche) identifiziert wurden. Die Dokumentation der Suchstrategie in diesen beiden Datenbanken war nicht erforderlich. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen.

Eine detaillierte Beschreibung der Studienregisterrecherche findet sich in Anhang 4-B. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 und Abschnitt 4.3.2.1.1.3sowie Anhang 4-D abgebildet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden AWG sowie mit der ZVT wurde am 03. Juni 2021 entsprechend den Vorgaben auf der Website des G-BA

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

(https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) durchgeführt. Dabei wurde nach Nutzenbewertungen entsprechend der (frühen) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gesucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Bewertung der in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen erfolgte zunächst auf Titel- bzw. Abstract- und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-5, Tabelle 4-6, Tabelle 4-7). Zwei Gutachter nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor, dabei wurden eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Die Identifikation relevanter Studien aus Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken folgte der gleichen Prozedur.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts zur Studie R2810-ONC-1624. Die Extraktion und Dokumentation wurde unter Verwendung von Anhang 4-F und mittels der folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte durchgeführt:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) wurde nach den Vorgaben der Modulvorlage für die endpunktübergreifenden Aspekte

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung von Patienten bzw. Behandlern,

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung,
- sonstige Aspekte

bewertet und als ‚niedrig' oder ‚hoch' eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (B) wurde nach den Vorgaben der Modulvorlage für die endpunktspezifischen Aspekte

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

bewertet und ebenfalls als ‚niedrig' oder ‚hoch' eingestuft.

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte die Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene. Hierzu wurden folgende Kategorien gemäß Methodenpapier des IQWiG herangezogen (IQWiG 2020):

- **hohe qualitative Ergebnissicherheit:** Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial
- **mäßige qualitative Ergebnissicherheit:** Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial
- **geringe qualitative Ergebnissicherheit:** Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisierten vergleichenden Studie.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit (s. o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im IQWiG-Methodenpapier (IQWiG 2020).

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.

Die Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.2 beschriebenen RCT R2810-ONC-1624 wurden anhand der Items 2b bis 14b des CONSORT-Statements dargestellt (Anhang 4-E). Studienziele und -design, Patientenpopulation, Interventionen und Zielkriterien sind in den Items 2b bis 6, Fallzahlbestimmung, Randomisierung, Verblindung und statistische Methoden in den Items 7 bis 12 und Patientenfluss, inklusive Flow-Chart, ferner Informationen zu Aufnahme und Behandlungsdauer der Patienten sowie zum Studienende in den Items 13 bis 14b abgebildet.

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)

[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.

Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Die Analysepopulation umfasst erwachsene Patienten in der Erstlinientherapie mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumore PD-L1 in ≥ 50 % der Tumorzellen exprimieren und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweisen. Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9 geben einen Überblick über die in der Studie R2810-ONC-1624 erfassten Patientencharakteristika zu Baseline.

Tabelle 4-8: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline

Kategorie	**Ausprägung**
Alter (Jahre)	• N • MW (StD) • Median (Min : Max) • Q1 : Q3
Altersgruppe (Jahre), n (%)	• < 65 • ≥ 65
Geschlecht, n (%)	• Männlich • Weiblich
Abstammung, n (%)	• Weiß • Schwarz oder Afroamerikanisch • Asiatisch • Ureinwohner Amerikas oder Alaskas • Andere
Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit, n (%)	• Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch • Hispanisch oder lateinamerikanisch • Nicht berichtet
Geografische Region, n (%)	• Europa • Asien • Rest der Welt
Körpergewicht (kg)	• N • MW (StD) • Median (Min : Max) • Q1 : Q3
Körpergröße (cm)	• N • MW (StD) • Median (Min : Max) • Q1 : Q3

Kategorie	**Ausprägung**
BMI (kg/m^2)	• N • MW (StD) • Median (Min : Max) • Q1 : Q3
ECOG-PS, n (%)	• 0 • 1
Raucher-Status, n (%)	• Aktive/r Raucher/in • Ehemalige/r Raucher/in
BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intention-to-treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; Q: Quartil; StD: Standardabweichung (*standard deviation*)	

Tabelle 4-9: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline

Kategorie	**Ausprägung**

Histologie/Zytologie, n (%)	• Plattenepithel
	• Nicht-Plattenepithel
	  ○ Adenokarzinom
	  ○ Großzelliges Karzinom
	  ○ Nicht weiter spezifiziert

Lokalisation der Metastasen, n (%)	• Lunge • Leber • Knochen • Nebennieren • Gehirn • Intrathorakale Lymphknoten • Andere Lymphknoten
Mutationsstatus: EGFR, n (%)	• Wildtyp
Mutationsstatus: ALK-Translokation, n (%)	• Nicht vorhanden
Mutationsstatus: ROS1-Translokation, n (%)	• Keine Translokation
Tumorstadium bei Screening, n (%)	• IIIB • IIIC • IV
Tumorstadium bei Screening, n (%)	• Lokal fortgeschritten • Metastasiert

PD-L1 Expression, n (%)	• ≥ 50 %
	  ○ ≥ 90 %
	  ○ > 60 % und < 90 %
	  ○ ≥ 50 % und ≤ 60 %

Kategorie	Ausprägung
T-Stadium bei Screening, n (%)	• TX • T0 • T1 • T1a • T1b • T1c • T2 • T3 • T4 • Fehlend
N-Stadium bei Screening, n (%)	• NX • N0 • N1 • N2 • N3 • Fehlend
M-Stadium bei Screening, n (%)	• M0 • M1 • M1a • M1b • M1c
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung (Monate)[a]	• n • MW (StD) • Median (Min; Max) • Q1; Q3
Zeit zwischen letztem Rezidiv und Randomisierung (Monate)[b]	• n • MW (StD) • Median (Min; Max) • Q1; Q3

a: Berechnung = Datum der Randomisierung minus Datum der Erstdiagnose, dividiert durch 30,4375.
b: Berechnung = Datum der Randomisierung minus Datum des letzten Rezidivs, dividiert durch 30,4375.
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase (*anaplastic lymphoma kinase*); BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor*); FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; Q: Quartil; ROS1: C-Ros Oncogene 1; StD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (BMJV 2019). Als patientenrelevant erachten G-BA und IQWiG übereinstimmend die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (G-BA 2021; IQWiG 2020). Dabei gilt es zu beurteilen, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob bzw. wie lange er überlebt (IQWiG 2020).

Die zur Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Dossiers herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-10 abgebildet. Eine ausführliche Beschreibung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität findet sich im anschließenden Fließtext.

Tabelle 4-10: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG

Studienendpunkt	**Mortalität**	**Morbidität**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Nebenwirkungen**
OS	■			
PFS		■		
ORR (CR+PR)		■		
DOR		■		
EORTC QLQ-C30, Symptomatik		■		
EORTC QLQ-LC13		■		
EORTC QLQ-C30, Funktion / globaler Gesundheitsstatus / QoL			■	
Sicherheit • UE gesamt • SUE • Schwere UE[a] • Therapieabbruch aufgrund von UE • UE von besonderem Interesse				■

a: Schwere UE entsprechen NCI-CTCAE-Grad ≥ 3

AWG: Anwendungsgebiet; CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; NCI: National Cancer Institute; ORR: Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); QoL: Lebensqualität (*quality of life*); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Mortalität

Gesamtüberleben (*overall survival*, OS)

Patientenrelevanz

Der Endpunkt OS spiegelt unmittelbar den patientenrelevanten Effekt, Verlängerung des Überlebens, gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV wider (BMJV 2019). Er ist als herausragendes Therapieziel in der Onkologie beschrieben und gilt als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt (EMA 2017).

Operationalisierung

Die EMA definiert Gesamtüberleben in der klinischen Entwicklung onkologischer Arzneimittel als Zeitspanne zwischen Randomisierung und Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache (EMA 2017).

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird das OS vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache abgebildet. Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum wurden zum letzten bekannten Kontaktdatum zensiert. Die Analyse erfolgte auf Basis des mITT-1-Set (PD-L1-Expression ≥ 50%) anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Hazard Ratio (HR) und das 95 %-KI wurden durch ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, welches die Behandlung als Kovariate beinhaltet, geschätzt. Die Stratifizierung erfolgte anhand des Histologie-Status (Nicht-Plattenepithel versus Plattenepithel). Neben medianem Überleben wird die geschätzte Überlebensrate über bestimmte Zeitabstände von 6 bis 30 Monaten, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode dargestellt (Regeneron 2020b).

Validität

Endpunkte aus der Kategorie Mortalität unterliegen keiner subjektiven Bewertung und sind demzufolge grundsätzlich als valide anzusehen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS)

Patientenrelevanz

Ein Krankheitsprogress geht üblicherweise mit dem Auftreten oder der Verschlechterung von Symptomen sowie dem nachfolgenden Einsatz weiterer Behandlungslinien, sofern verfügbar, einher. Ein Hinauszögern dieser Ereignisse ist damit aus Sicht der Scientific Advisory Group for Oncology (SAG) als unmittelbar patientenrelevant anzusehen (EMA 2012a). Auch das CHMP bewertet in der *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man* eine Verlängerung des PFS als eigenständiges relevantes Kriterium des Patientennutzens, sofern das Ausmaß des Behandlungserfolgs eventuelle Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und PFS und OS keinen gegensätzlichen Effekt zeigen (EMA 2017). Diese Einschätzung wird von Vertretern des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geteilt, die das PFS auch ohne aussagekräftige Daten zum OS als klinisch relevanten integrativen Endpunkt erachten, der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels gleichermaßen adressiert (Enzmann 2013).

Die Zeit bis zur symptomatischen Tumorprogression wird nicht nur über das PFS, sondern auch über das subjektive Empfinden des Patienten beurteilt (EMA 2016). Dies spiegelt sich im Zusammenhang zwischen PFS und patientenberichteter HRQoL wider. Ein längeres PFS, und damit ein längerer stabiler Krankheitsstatus, ist für den Patienten mit einer längeren Zeitspanne bei besserer HRQoL assoziiert (Cella 2005; Müller 2014). Die Lebensqualität wird in der Nutzenbewertung medizinischer Interventionen als unmittelbar patientenrelevante Zielgröße beschrieben (BMJV 2019; G-BA 2021; IQWiG 2020).

Das PFS kann somit in Übereinstimmung mit internationalen Zulassungsbehörden und dem aktuellen Erkenntnisstand explizit als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet werden.

Operationalisierung

Entsprechend den EMA-Leitlinien wurde das PFS definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmalig dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches der beiden Ereignisse früher eintrat (EMA 2012b). Zur Zensierung von Patienten wurde für die Studie R2810-ONC-1624 folgendes Prozedere festgelegt:

- Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod im Studienverlauf wurden zum letzten Untersuchungszeitpunkt zensiert, zu dem eine Tumorbeurteilung vorlag.
- Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Tumorbewertung vor oder zu Beginn der antineoplastischen Folgetherapie zensiert.
- Patienten, die ihre Einwilligungserklärung vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation zurückzogen und für die demzufolge keine Tumorbewertung nach Baseline vorlag, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert.
- Patienten ohne verfügbare Tumorbewertung nach Randomisierung, die noch lebten, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert.

Die endgültige Beurteilung des PFS erfolgte durch ein verblindetes IRC auf Basis bildgebender Verfahren, vorzugsweise Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT), anhand der aktuellen Version 1.1 der Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)-Kriterien (Eisenhauer 2009). Diese sind als anerkannter Standard in der Bestimmung nicht nur der Verringerung der Tumorlast, sondern auch der Zeit bis zur Krankheitsprogression etabliert (EMA 2017). Die Analyse erfolgte auf Basis des mITT-1-Set (PD-L1-Expression ≥ 50%) anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests. HR und 95 %-KI wurden durch ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, welches die Behandlung als Kovariate beinhaltet, geschätzt. Die Stratifizierung erfolgte anhand des Histologie-Status (Nicht-Plattenepithel versus Plattenepithel). Neben medianer Progressionsfreiheit wurde der geschätzte Anteil der Patienten ohne Krankheitsprogression über bestimmte Zeitabstände von 6 bis 30 Monaten, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode dargestellt (Regeneron 2020b).

Validität

Das PFS wurde nach den RECIST 1.1-Kriterien zunächst durch den Prüfarzt und in letzter Instanz von einem verblindeten IRC beurteilt. Die Bewertung durch ein unabhängiges Gremium stützt die Validität des Endpunktes PFS.

Objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR)

Patientenrelevanz

Die EMA definiert die ORR als Anteil der Patienten, bei denen ein komplettes Ansprechen (*complete response*, CR) oder ein partielles Ansprechen (*partial response*, PR) zu beobachten ist (EMA 2017). Dieser Definition wird im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers von Cemiplimab gefolgt. In ihren Leitlinien sieht die EMA die ORR in explorativen klinischen Studien als geeignetes Kriterium zur Beurteilung der Antitumoraktivität an und begründet die Patientenrelevanz mit den bei den meisten malignen Tumoren üblicherweise ausbleibenden Spontanremissionen, die wenigstens die Kriterien eines partiellen Ansprechens erfüllen (EMA 2017). Die Patientenrelevanz des Endpunkts ORR ist somit gegeben.

Operationalisierung

Die Operationalisierung der ORR folgt der EMA-Definition durch eine Kombination der Patientenanteile, die entweder eine CR oder eine PR unter Cemiplimab-Behandlung zeigten.

Die ORR wurde vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat) für den Anteil der Patienten des mITT-1-Set (PD-L1-Expression ≥ 50%) mit bestätigter CR oder PR erfasst. Die Bewertung erfolgte durch das IRC anhand der RECIST 1.1-Kriterien, die von der EMA als internationaler Standard zur Dokumentation der ORR empfohlen werden (EMA 2017). Die Analyse der ORR, einschließlich exaktem 95 %-KI, basierte auf der Clopper-Pearson-Methode. Zweiseitiger p-Wert, Odds-Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) mit den zugehörigen 95 %-KI wurden aus logistischer Regression mit der Behandlung als einzigem festem Faktor abgeleitet (Regeneron 2020b).

Validität

Die Ergebnisse der ORR wurden für die mittels bildgebender Verfahren nach den RECIST 1.1-Kriterien erfassten Teilendpunkte bzw. Morbiditätsparameter primär durch den Prüfarzt und in letzter Instanz von einem verblindeten IRC bewertet. Damit wird den Empfehlungen der EMA gefolgt, die eine externe unabhängige Evaluierung der Tumorantwort favorisiert (EMA 2017), und der Endpunkt ORR kann als valide eingestuft werden.

Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR)

Patientenrelevanz

Jede Remissionsverlängerung oder jedes Hinauszögern einer Krankheitsprogression ist mit einem positiven Einfluss auf die HRQoL des Patienten assoziiert (Huang 2018; Kaufman 2017; Velikova 2004). Eine längere symptomfreie Zeit ohne Rezidiv oder Tumorlast bedeutet für den Patienten direkt erlebbare Vorteile (VFA 2017). Die Autoren eines Übersichtsartikels zu patientenrelevanten Endpunkten in der Onkologie berichteten, dass ein langandauernder Behandlungseffekt, eine krankheitsfreie Lebenserwartung sowie Therapiepausen von den Patienten stärker gewichtet werden als eine ausschließliche Verlängerung des Gesamtüberlebens (Dabisch 2014). Auch die EMA empfiehlt die Darstellung von Daten zur

DOR zur Wirksamkeitsbeurteilung in explorativen Phase II-Studien (EMA 2017). Der Endpunkt DOR ist somit als patientenrelevant anzusehen.

Operationalisierung

In Übereinstimmung mit den RECIST 1.1-Kriterien wurde DOR definiert als Zeitspanne zwischen dem initialen Therapieansprechen (CR oder PR) und der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache. Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod im Studienverlauf wurden zum letzten Untersuchungszeitpunkt einer dokumentierten Tumorbewertung zensiert. Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Tumorbewertung vor oder zu Beginn der antineoplastischen Folgetherapie zensiert.

Die Ergebnisdarstellung der DOR im Studienverlauf erfolgte für die Patienten des mITT-1-Set (PD-L1-Expression ≥ 50%) mittels Median und 95 %-KI nach der Kaplan-Meier-Methode. Dabei wurden HR und 95 %-KI durch ein nach Histologie-Status stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, welches die Behandlung als Kovariate beinhaltet, geschätzt. Zusätzlich wurde die jeweils geschätzte Ansprechdauer über einen Zeitraum von 6 bis 30 Monaten, einschließlich 95 %-KI, sowie der Anteil der Patienten mit einer beobachteten Ansprechdauer von weniger als 6 Monaten bis mindestens 24 Monaten abgebildet (Regeneron 2020b).

Validität

Die Bewertung der DOR erfolgte primär durch den Prüfarzt und abschließend durch ein verblindetes IRC. Da die DOR darüber hinaus ein Maß für die als valide anerkannte Zeitspanne des Gesamtansprechens darstellt, kann ihre Validität ebenfalls als gesichert gelten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL)

EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Entsprechend der AM-NutzenV und der Verfahrensordnung des G-BA ist die Verbesserung der HRQoL als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen (BMJV 2019; G-BA 2021). Der im Rahmen der Studie R2810-ONC-1624 verwendete Fragebogen, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) stellt ein Messinstrument zur Bewertung der HRQoL durch den Patienten dar. Patientenberichtete Endpunkte (*patient reported outcomes*, PRO) zu HRQoL und ihre Änderungen durch eine Arzneimittelintervention spiegeln das subjektive Befinden des Patienten unmittelbar wider. Der EORTC QLQ-C30 erfüllt die Anforderungen an eine verlässliche und valide Erfassung von PRO bei Krebspatienten (EMA 2016).

Operationalisierung

Die aktuelle Version 3.0 des EORTC QLQ-C30-Fragebogens beinhaltet insgesamt 30 Fragen, unterteilt in fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen, eine Skala zu globalem

Gesundheitsstatus / Lebensqualität sowie sechs Einzelfragen zu häufig auftretenden Symptomen bei Krebspatienten (Aaronson 1993). Die folgenden Dimensionen werden abgebildet:

- Funktionsskalen (15 Fragen)
  1. Physische Funktion (Fragen 1 - 5)
  2. Rollenfunktion (Fragen 6, 7)
  3. Emotionale Funktion (Fragen 21 - 24)
  4. Kognitive Funktion (Fragen 20, 25)
  5. Soziale Funktion (Fragen 26, 27)
- Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität (Fragen 29, 30)
- Symptomskalen (7 Fragen)
  1. Erschöpfung / Fatigue (Fragen 10, 12, 18)
  2. Schmerz (Fragen 9, 19)
  3. Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14, 15)
- Einzelfragen (6 Fragen)
  1. Atemnot (Frage 8)
  2. Schlaflosigkeit (Frage 11)
  3. Appetitverlust (Frage 13)
  4. Obstipation (Frage 16)
  5. Diarrhoe (Frage 17)
  6. Finanzielle Probleme (Frage 28)

Die Fragen zu den Funktions- und Symptomskalen sowie die Einzelfragen (n=28) werden mit einem Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr bewertet, die beiden restlichen Fragen 29 und 30 zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität auf einer Skala von 1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet. Die Berechnung erfolgt über Transformation der Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100. Ein höherer Punktwert korreliert bei den Funktionsskalen sowie bei globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität mit einer Verbesserung, bei den Symptomskalen und den Einzelfragen dagegen mit einer Verschlechterung des Patientenempfindens (Aaronson 1993).

Die Veränderungen im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert zu Tag 1 des ersten Zyklus wurden für das mITT-1-Set (PD-L1-Expression ≥ 50%) anhand eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*, MMRM) analysiert und zusätzlich mittels Longitudinalplots grafisch dargestellt. Darüber hinaus wurde die Zeit bis zur

ersten und zur anhaltenden Verschlechterung sowie zur ersten und zur anhaltenden Verbesserung um jeweils 10 Punkte anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zusätzlich grafisch dargestellt. Dabei wurden HR und 95 %-KI durch ein nach Histologie-Status stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, welches die Behandlung als Kovariate beinhaltet, geschätzt. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) ist die wissenschaftlich anerkannte minimale bedeutsame Differenz (*minimal important difference*, MID) für den EORTC QLQ-C30 und stellt das Responder-Kriterium für die Time-to-Event-Analysen dar. Patienten ohne Verschlechterung bzw. Verbesserung um ≥ 10 Punkte wurden spätestens zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem eine Erhebung vorlag. Fehlende Werte für anhaltende Verschlechterung und anhaltende Verbesserung um ≥ 10 Punkte wurden mittels LOCF imputiert.

Die Ergebnisse aus Symptomskalen und den Einzelfragen dienen der Nutzenbewertung in der Kategorie Morbidität. Die Ergebnisse aus den Funktionsskalen und den beiden Fragen zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität werden in der Kategorie HRQoL abgebildet.

Validität

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist ein weltweit anerkanntes PRO-Instrument zur Messung der HRQoL von Krebspatienten. Er wurde in mehr als 100 Sprachen übersetzt (Methode der Rückübersetzung) und validiert, darunter auch in Deutsch (Wagner 2002). Auch der G-BA berücksichtigt den EORTC QLQ-C30-Fragebogen regelhaft in seinen Nutzenbewertungsverfahren zur Einstufung des Zusatznutzens, beispielsweise bei Atezolizumab (Anwendungsgebiet fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid) (G-BA 2020b) oder Pembrolizumab (Anwendungsgebiet Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, Erstlinie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie) (G-BA 2020c).

EORTC QLQ-LC13

Patientenrelevanz

Der Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) stellt das lungenkrebsspezifische Modul des EORTC QLQ-C30-Kernfragebogens dar. Er erfüllt die Anforderungen an eine verlässliche, valide Erfassung von PRO bei Patienten mit Lungenkarzinom und ist somit als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-LC13 beinhaltet 13 Fragen, mit denen der Patient seine Symptome und behandlungsbedingten Probleme während der vergangenen Woche bewertet. Die Fragen adressieren die folgenden Kategorien (Bergman 1994; Zitzler 2011):

- Husten (1 Frage)
- Hämoptoe (1 Frage)

- Dyspnoe (3 Fragen)
- Behandlungsbedingte Symptome (je 1 Frage)
  - Mundschmerzen
  - Dysphagie
  - periphere Neuropathie
  - Alopezie
- Schmerzen (je 1 Frage)
  - Brust
  - Arm/Schulter
  - Andere
- Schmerzmitteleinnahme und Wirkung (1 Frage)

Wie beim Kernfragebogen werden die einzelnen Fragen mit einem Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr bewertet. Die letzte Frage bietet bezüglich der Schmerzmitteleinnahme zunächst die Antwortmöglichkeiten „ja“ oder „nein“. Falls zutreffend, wird die Wirkung ebenfalls mit einem der vier Punktwerte beurteilt. Die letzte Frage zu „Schmerzmitteleinnahme und Wirkung“ wurde in der Studie R2810-ONC-1624 von keinem Patienten beantwortet. Daher beschränken sich die Auswertungen des EORTC QLQ-LC13 im Rahmen dieses Dossiers auf die übrigen 12 Fragen. Die Berechnung erfolgt über Transformation der Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100. Ein höherer Punktwert korreliert mit einem schlechteren Patientenempfinden (Bergman 1994).

Die Veränderungen im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert zu Tag 1 des ersten Zyklus wurden für das mITT-1-Set (PD-L1-Expression ≥ 50%) anhand eines MMRM analysiert und zusätzlich mittels Longitudinalplots grafisch dargestellt. Darüber hinaus wurde die Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verschlechterung sowie zur ersten und anhaltenden Verbesserung um jeweils 10 Punkte anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zusätzlich grafisch dargestellt. Dabei wurden HR und 95 %-KI durch ein nach Histologie-Status stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, welches die Behandlung als Kovariate beinhaltet, geschätzt. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) kann auch für den EORTC QLQ-LC13, das lungenkrebsspezifische Modul des EORTC QLQ-C30-Kernfragebogens, als wissenschaftlich anerkannte MID sowie als Responder-Kriterium für die Time-to-Event-Analysen angesehen werden. Patienten ohne Verschlechterung bzw. Verbesserung um ≥ 10 Punkte wurden spätestens zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem eine Erhebung vorlag. Fehlende Werte für anhaltende Verschlechterung und anhaltende Verbesserung um ≥ 10 Punkte wurden mittels LOCF imputiert.

Validität

Der EORTC QLQ-LC13 wurde parallel zum Kernfragebogen entwickelt, in zahlreiche Sprachen übersetzt und validiert, darunter auch in Deutsch, und gilt als Standardinstrument zur Erfassung der HRQoL bei Lungenkrebspatienten (Bergman 1994; Zitzler 2011).

Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, UE)

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) als Maß für die Verträglichkeit einer Therapie (therapiebedingte Morbidität) werden generell als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet, da sie sich unmittelbar auf den Gesundheitszustand eines Patienten auswirken (BMJV 2019; G-BA 2021; IQWiG 2020).

Operationalisierung

Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt:

- UE gesamt
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Schwere UE (CTCAE ≥ Grad 3)
- Therapieabbruch aufgrund von UE
- UE von besonderem Interesse:
  - Immunreaktionen (*immune-related adverse events*, irAE) ≥ Grad 3
  - Infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2
  - Allergische / Hypersensitivitätsreaktionen ≥ Grad 2
  - irAE jeglichen Grades nach Vorbehandlung mit einem Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor

Alle UE wurden vom Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 90 Tage nach der letzten Infusion oder bis zum Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintrat, erfasst. Vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation wurden ausschließlich SUE und UE, die im Zusammenhang mit einem laut Protokoll erforderlichen Eingriff standen, z. B. einer Biopsie, als UE erfasst. Die Beurteilung des Schweregrads der UE erfolgte mit Hilfe der Version 4.03 der Allgemeinen Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) (NCI 2010).

Zur Kodierung der UE wurde die Version 22.1 des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*) herangezogen. Die Kodierung erfolgte hierarchisch von der entsprechenden

Systemorganklasse (*system organ class*, SOC) zum bevorzugten Begriff (*preferred term*, PT) (ICH 2019).

Die Analyse der Sicherheitsendpunkte fand auf Basis des Safety Analysis Set (SAF) statt. Das SAF umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Der genaue Wortlaut der UE sowie PT und SOC wurden deskriptiv zusammengefasst. Es wurden Time-to-Event-Analysen anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt und der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, welches die Behandlung als Kovariate beinhaltet, geschätzt. Neben Anzahl der Patienten mit Ereignis wurde die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses, jeweils einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und zusätzlich grafisch dargestellt. Auf eine Subgruppenanalyse der UE nach SOC und PT wurde im Dossier verzichtet, weil die Studie R2810-ONC-1624 keine direkten Aussagen zum Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT zulässt und eine Berücksichtigung der SOC und PT im Rahmen eines indirekten Vergleichs nicht zielführend ist, da die Auswahl der SOC und PT, die für einen indirekten Vergleich zur Verfügung stehen, durch die Informationen aus der Studie zur ZVT eingeschränkt sind.

Validität

Zur Gewährleistung der Patientensicherheit stand ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (*Independent Data Monitoring Committee*, IDMC) zur Verfügung, das im Hinblick auf die Studienmedikation der beiden Behandlungsgruppen verblindet war und die Erfassung der UE durch die Prüfärzte zwecks Objektivierung kontrollierte. Da eine subjektive Beurteilung der UE somit ausgeschlossen war und ihre Dokumentation darüber hinaus internationalen Standards wie MedDRA und NCI-CTCAE folgte, ist die Validität des Endpunkts Nebenwirkungen sichergestellt.

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 nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), 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.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[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.

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.

Nicht zutreffend.

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. 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.

Explorative Subgruppenanalysen waren im Statistischen Analyseplan (SAP) der Studie R2810-ONC-1624 für folgende Faktoren a priori geplant (Tabelle 4-11):

Tabelle 4-11: A priori definierte Subgruppenanalysen der Studie R2810-ONC-1624

Subgruppenmerkmal	**Ausprägung**
Geschlecht	• Männlich • Weiblich
Altersgruppe (Jahre)	• < 65 • ≥ 65
Abstammung	• Weiß • Nicht weiß
Geografische Region	• Europa • Asien • Rest der Welt
ECOG-PS	• 0 • 1
Histologie	• Plattenepithel • Nicht-Plattenepithel
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status Quelle: (Regeneron 2020d)	

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Alter

Die definierten Trennpunkte orientieren sich an den für die erwachsene Bevölkerung üblichen Bereichen.

Die im Dossier dargestellten Trennpunkte für „Alter“ wurden gemäß SAP der Studie R2810-ONC-1624 a priori festgelegt.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Für die primären Endpunkte, OS und PFS, sowie für den sekundären Hauptwirksamkeitsendpunkt, ORR, wurden die Subgruppenanalysen zum Datenschnitt 01. März 2020 im Klinischen Studienbericht (*clinical study report*, CSR) berichtet (Regeneron 2020b). Für die übrigen im Rahmen des Dossiers betrachteten Endpunkte zu Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), gesundheitsbezogener Lebensqualität (Körperfunktionen gemäß EORTC QLQ-C30) sowie Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2.5.2) erfolgten die Subgruppenanalysen post-hoc.

Die Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte basierten auf den Daten des mITT-1-Sets (PD-L1-Expression ≥ 50 %). Für die Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte wurden die Daten des SAF herangezogen.

Die Prüfung auf Effektmodifikation für die binären Endpunkte erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test für die Responder-Analysen und anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells für die Time-to-Event-Analysen.

Im Rahmen der Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen bezüglich der Effektschätzer mit Hilfe des Interaktions-p-Wertes untersucht und tabellarisch dargestellt. Bei Vorliegen einer Interaktion ($p < 0,05$) wurden die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen separat beschrieben.

Die Quantifizierung der Unterschiede zwischen den Behandlungen in jeder Subgruppe erfolgte für die binären Endpunkte über die Effektschätzer RR, OR, RD, mit den dazugehörigen 95 %-KI und den p-Werten sowie für die Time-to-Event-Analysen über den Effektschätzer HR mit den zugehörigen 95 %-KI.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Durchführung von Interaktionstests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % (bei einem p-Wert von 0,05) behaftet ist. Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen besteht damit eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt (IQWiG 2020). Bei einem p-Wert von 0,05, wie er für die Subgruppenanalysen angenommen wurde, würde dies zu einem falsch positiven Signal in einer von 20 Subgruppenanalysen, in denen de facto keine Effektmodifikation vorliegt, führen. Aus diesem Grund und aufgrund des Umstands, dass die betrachteten Studien nicht für Subgruppenanalysen gepowert waren, ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen vorsichtig und keinesfalls konfirmatorisch zu interpretieren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen

Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] 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): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[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.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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.*

Für die Patientenpopulation wurde ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Dabei wurde das Verfahren von Bucher verwendet (Bucher 1997).

Folgende Voraussetzungen für adjustierte indirekte Vergleiche waren zu prüfen:

- Homogenität der verwendeten Studien für eine Meta-Analyse für Cemiplimab im vorliegenden AWG oder die ZVT, Pembrolizumab-Monotherapie, gegenüber dem Brückenkomparator.
- Ähnlichkeit der Studien bezüglich methodischer Aspekte.

Nur dann, wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, darf ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Da nur eine Studie für Cemiplimab für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen und somit keine Meta-Analyse durchgeführt wird, ist die Prüfung der Homogenität für den adjustierten indirekten Vergleich nicht notwendig.

Als Brückenkomparator wurde CTx gewählt, da nur für diesen Brückenkomparator Studien mit Cemiplimab im vorliegenden AWG sowie für die ZVT Pembrolizumab-Monotherapie in der relevanten Patientenpopulation vorlagen.

Folgende Regime der CTx wurden berücksichtigt:

- Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Paclitaxel oder Gemcitabin
- Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Paclitaxel oder Gemcitabin

Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den gemeinsamen Brückenkomparator CTx vorgenommen (Bucher 1997). Die dabei verwendeten Effektschätzer für Cemiplimab und der ZVT Pembrolizumab entsprachen den a priori geplanten primären Analysen.

Formal wurde der adjustierte indirekte Vergleich wie folgt durchgeführt:

ψAL bzw. ψRL bezeichnen den geschätzten Effekt (Mittelwertunterschied oder logarithmiertes HR) zwischen Cemiplimab und dem Brückenkomparator bzw. zwischen der ZVT und dem Brückenkomparator. Der Effekt für den Vergleich Cemiplimab (A) vs. der ZVT (B) kann dann durch ψAB = ψA – ψB geschätzt werden. Die zugehörige Varianz beträgt Var(ψAB) = Var(ψA) + Var(ψB), so dass ein (1–α)-Konfidenzintervall für ψAB dargestellt werden kann als $\psi_{AB} \mp z_{1-\alpha/2}\sqrt{\mathrm{Var}(\psi_{AB})}$, wobei z1-α/2 das (1-α/2)-Quantil der Standard-Normalverteilung bezeichnet. Im Fall eines binären Endpunktes ergibt sich mit dieser Formel ein KI für das log-HR, so dass die exp-Funktion auf die Konfidenzintervallgrenzen angewandt wird, um ein KI für die HR zu erhalten.

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Cemiplimab und der ZVT Pembrolizumab für die Patientenpopulation vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und adjustierten indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Für den indirekten Vergleich wurde die Software R Version 4.0.5 verwendet.

Der adjustierte indirekte Vergleich wurde für die Endpunkte OS, PFS, EORTC-QLQ-C30 mit einer MID von 10 Punkten, EORTC-QLQ-LC13 mit einer MID von 10 Punkten und für die Hauptkategorien der Verträglichkeits-Endpunkte (UE, gesamt; SUE, schwere UE und UE, die zu einem Therapieabbruch führten) durchgeführt. Alle indirekten Vergleich wurden anhand von Time-to-Event-Analysen durchgeführt, da entsprechende Auswertungen sowohl für Cemiplimab als auch für Pembrolizumab vorlagen.

Auf einen indirekten Vergleich für UE nach SOC und PT wird verzichtet, da für Pembrolizumab keine patientenindividuellen Daten vorliegen und somit die Auswahl der darzustellenden UE nach SOC und PT auf die in den jeweiligen Dossiers von Pembrolizumab getroffene Auswahl beschränkt wäre. Außerdem wird die Gesamtheit der UE nach SOC und PT bereits in den Endpunkten UE, gesamt, SUE und schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 vollinhaltlich berücksichtigt.

Ebenso wurde auf einen indirekten Vergleich auf Ebene der Subgruppen verzichtet, da für Pembrolizumab keine patientenindividuellen Daten vorliegen und aus den Dossiers zu

Pembrolizumab nur Informationen zu den Gruppenaufteilungen entnommen werden können, die für Pembrolizumab ausgewählt wurden und lediglich die Daten dargestellt werden, für die ein signifikanter Interaktionsterm vorliegt.

Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt, da keine Metaanalyse für die ZVT durchgeführt wurde.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer** **ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
R2810-ONC-1624	ja	ja	laufend	Studienbeginn: 29. Mai 2017 Datenschnitt für Wirksamkeit und Sicherheit: 01. März 2020 Geplantes Studienende: 01. November 2022	Cemiplimab i.v. 350 mg q3w Cisplatin oder Carboplatin plus Pemetrexed oder Paclitaxel oder Gemcitabin
i.v.: intravenös; q3w: alle drei Wochen ; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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.

Stand der Informationen in Tabelle 4-12 ist der 03. Juni 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	-

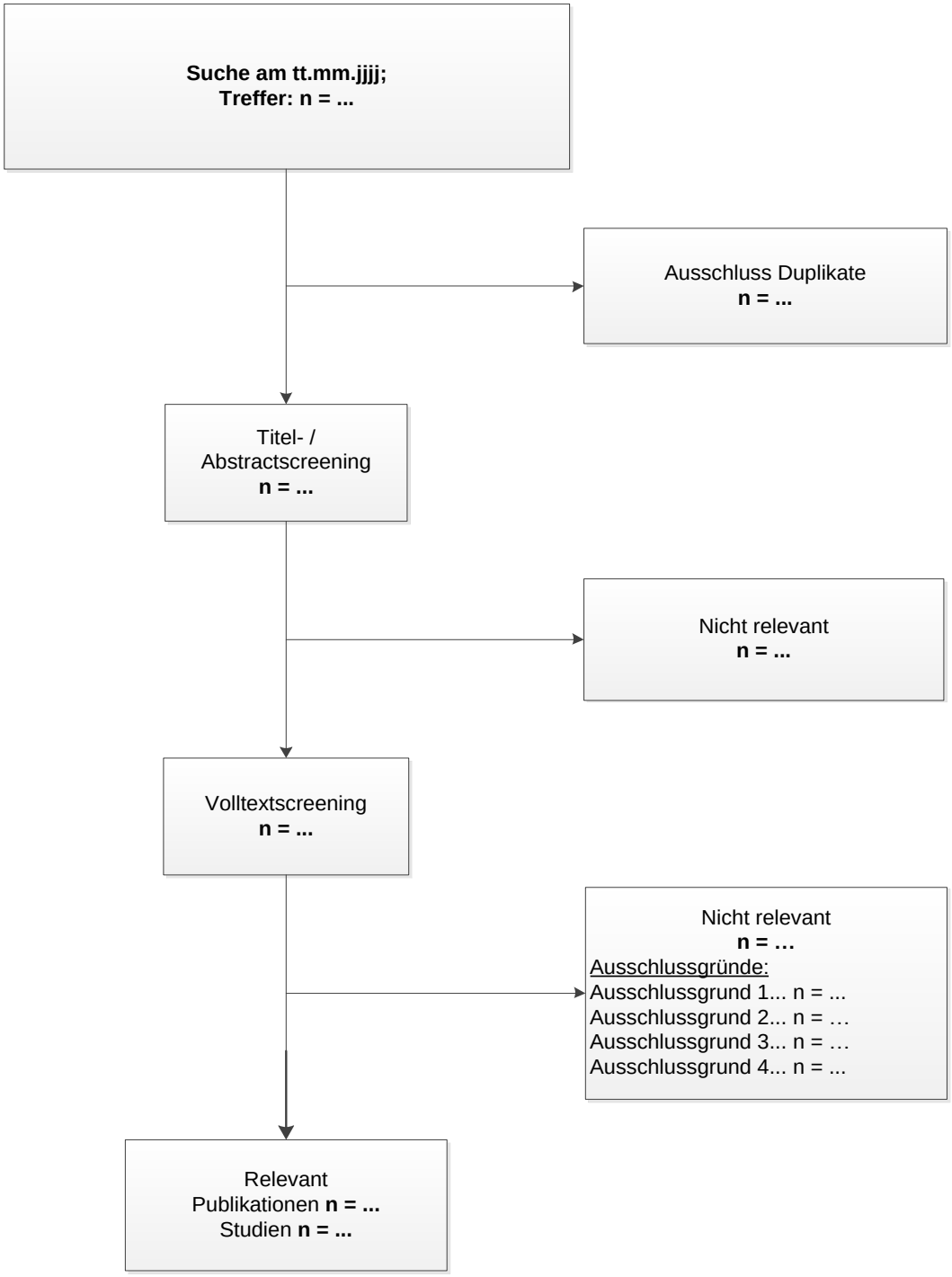
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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.



Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden am 28. Mai 2021 zwei systematische bibliografische Literaturrecherchen durchgeführt.

Zunächst wurde die Suche und das Screening nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cemiplimab für einen direkten Vergleich gegen die ZVT Pembrolizumab durchgeführt (Tabelle 4-5). Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Cemiplimab im AWG ergab

57 Treffer, darunter 14 Duplikate. Die verbliebenen 43 Treffer wurden nach Titel- / Abstract-screening begründet ausgeschlossen. Somit konnte keine relevante Publikation einer RCT für einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegen die ZVT identifiziert werden. Das Flussdiagramm dieses Selektionsprozess für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen direkten Vergleich gegen die ZVT ist in Abbildung 4-1 angeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A (4-A1).

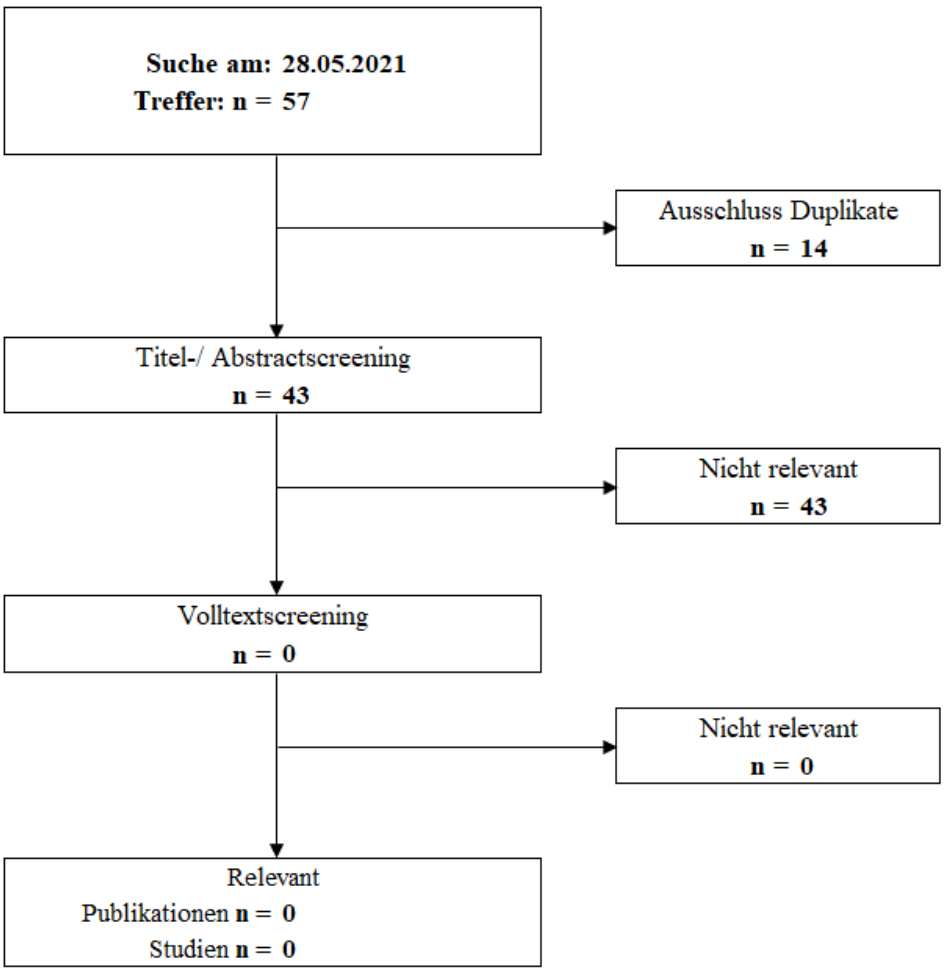


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen direkten Vergleich gegen die ZVT Pembrolizumab-Monotherapie

Im nächsten Schritt wurde die Suche und das Screening nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ohne Einschränkung der Vergleichstherapie durchgeführt (Tabelle 4-6). Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Cemiplimab im AWG ergab 57 Treffer, darunter 14 Duplikate. Von den verbliebenen 43 Treffer wurden nach Titel- / Abstractscreening 38 begründet ausgeschlossen. Von den verbleibenden 5 Treffern wurden im Volltextscreening eine Publikation anhand des Ausschlussgrunds A2 und 3 Treffer aufgrund des Ausschlussgrunds A8

ausgeschlossen, diese sind in Anhang 4-C (4-C2) gelistet. Somit wurde eine relevante Publikation identifiziert. Hierbei handelt es sich um die Primärpublikation der Zulassungsstudie R2810-ONC-1624 des zu bewertenden Arzneimittels Cemiplimab (Sezer 2021). Das Flussdiagramm für die Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abbildung 4-2 aufgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A (4-A2)

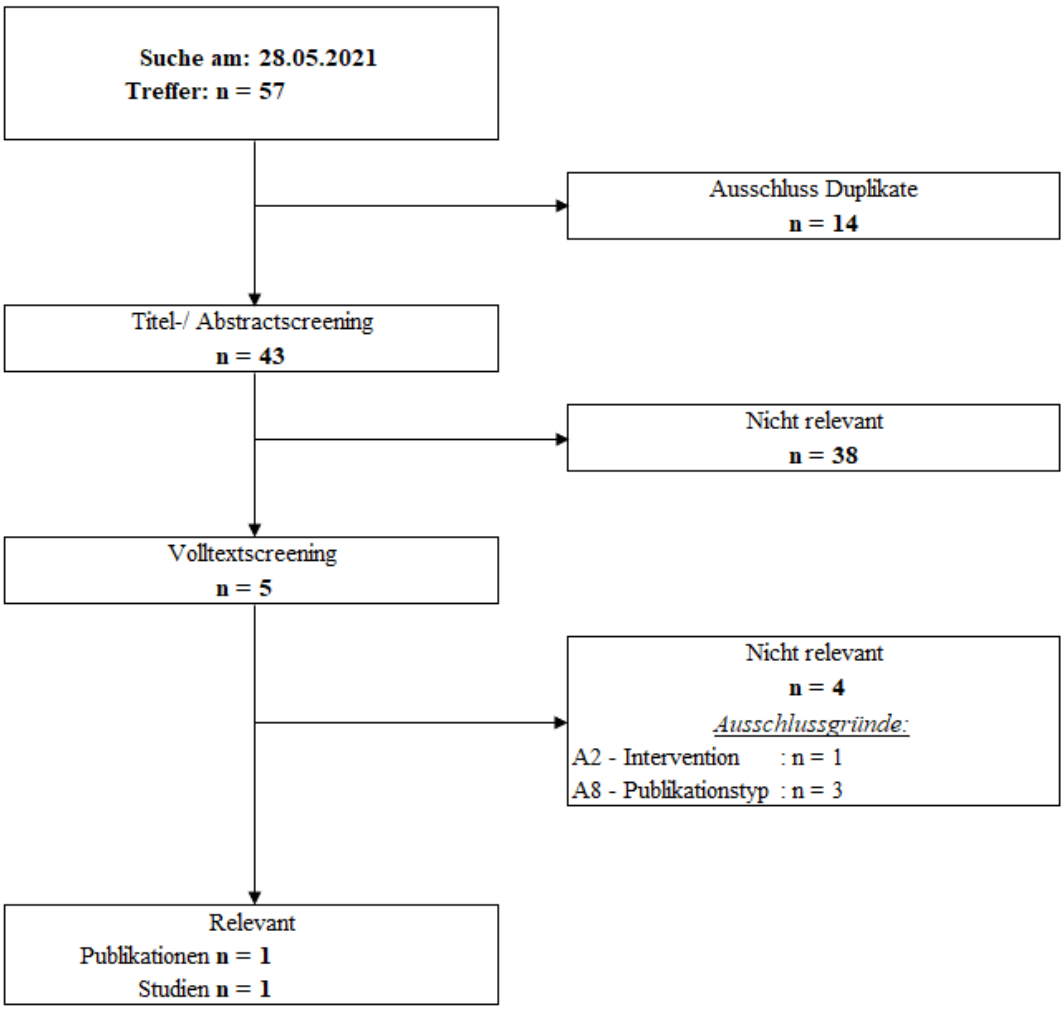


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine

neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnis-datenbank 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)**
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich gegen die ZVT				
-	-	-	-	-
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
R2810-ONC-1624 NCT03088540 2016-004407-31	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2020b) EU-CTR (EU-CTR 0000a) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2019, 2020a, 2020e, 2021a)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)				

Es wurde keine RCT für das zu bewertende Arzneimittel Cemiplimab mit der Vergleichstherapie Pembrolizumab als Monotherapie identifiziert. Die ausgeschlossenen Studien sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D (4-D1) gelistet.

Es wurde ein RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cemiplimab im AWG identifiziert. Hierbei handelt es sich um die Zulassungsstudie R2810-ONC-1624. Die in dieser Suche gefundenen aber ausgeschlossenen Studien sind ebenfalls mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D (4-D2) gelistet.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die der Tabelle 4-14 zugrundeliegende systematische Studienregisterrecherche erfolgte am 03. Juni 2021.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 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.

Stand der Informationen in Tabelle 4-15 ist der 03. Juni 2021. Es konnten keine relevanten Studien zu Cemiplimab im vorliegenden AWG auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Keine						
aktivkontrolliert						
R2810-ONC-1624	ja	ja	nein	ja (Regeneron 2020b)	ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2020b) EU-CTR (EU-CTR 0000a) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2019, 2020a, 2020e, 2021a)	ja (Sezer 2021)

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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)						

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/Datenschnitte**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
R2810-ONC-1624	Randomisiert, Multizentrisch, Aktiv kontrolliert Offen, Phase III	Erwachsene, medikamentös nicht vorbehandelte Patienten (≥ 18 Jahre) mit zytologisch oder histologisch bestätigter Diagnose eines NSCLC (Plattenepithel oder Nicht-Plattenepithel), Stadium IIIB, IIIC oder IV mit PD-L1-Expression ≥ 50 %, ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen, ungeeignet für eine kurative Operation oder definitive Radiochemotherapie	FAS: Cemiplimab (N=356) CTx[a] (N=354) mITT-1: Cemiplimab (N=283) CTx[a] (N=280)	Screening-Phase: bis zu 28 Tage Behandlungsphase: Cemiplimab: 108 Wochen oder bis • PD • inakzeptable Toxizität • Tod • Teilnahmewiderruf Bei PD: nach bestätigter Eignung, Möglichkeit weiterer 108 Wochen Behandlung in Kombination mit CTx (vier Zyklen) CTx: 12 bis 18 Wochen oder bis • PD Bei PD: nach bestätigter Eignung, Möglichkeit zum Cross-over und Behandlung von bis zu 108 Wochen mit Cemiplimab-Monotherapie Nachbeobachtungsphase: 55 Wochen, anschließend Statusinformation alle 3 Monate bis Tod, loss to follow-up oder Teilnahmewiderruf	138 Zentren in 24 Ländern: Australien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Georgien, Griechenland, Jordanien, Kolumbien, Libanon, Malaysia, Mexiko, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Tschechien, Ukraine, Ungarn, Weißrussland Studienbeginn: 29. Mai 2017 Datenschnitt: 01. März 2020	Primäre Endpunkte: OS und PFS anhand IRC-Bewertung Sekundäre Endpunkte: ORR anhand IRC-Bewertung, DOR, patientenberichtete HRQoL mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, Nebenwirkungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				1. Datenschnitt am 27.09.2019: erste geplante Zwischenanalyse für OS, nach Eintreten von etwa 159 Todesfällen (33 %) 2. Datenschnitt am 01.03.2020: zweite geplante Zwischen-analyse für OS, nach Eintreten von etwa 238 Todesfällen (50 %) – post-hoc auf Basis der Ergebnisse als primäre Analyse für Wirksamkeit und Sicherheit festgelegt		

a: Therapieregimes: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed (Kombinationen mit Pemetrexed ausschließlich bei Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie erlaubt).

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase (*anaplastic lymphoma kinase*); CTx: Chemotherapie; DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; FAS: Full Analysis Set; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*); IRC: Unabhängiges Review-Komitee (*Independent Review Committee*); ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*); ORR: Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); ROS1: C-Ros Oncogene 1

Quelle: (Regeneron 2020b)

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Cemiplimab**	**CTx**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
R2810-ONC-1624	Cemiplimab 350 mg i.v. Infusionen über 30 Minuten (± 10) 36 Zyklen à 21 Tage Infusionen jeweils an Tag 1	Vier bis sechs Zyklen à 21 Tage mit i.v. Infusionen jeweils an Tag 1: Pemetrexed 500 mg/m^2 plus Carboplatin 5 oder 6 mg/ml/min (abhängig von AUC) oder Pemetrexed 500 mg/m^2 plus Cisplatin 75 mg/m^2 oder Paclitaxel 200 mg/m^2 plus Cisplatin 75 mg/m^2 oder Paclitaxel 200 mg/m^2 plus Carboplatin 5 oder 6 mg/ml/min (abhängig von AUC) alternativ Vier bis sechs Zyklen à 21 Tage mit i.v. Infusionen jeweils an Tag 1 (Gemcitabin zusätzlich an Tag 8): Gemcitabin 1.250 mg/m^2 plus Cisplatin 100 mg/m^2 oder Gemcitabin 1.250 mg/m^2 plus Carboplatin 5 oder 6 mg/ml/min (abhängig von AUC)	Patienten, die unter Cemiplimab eine vom zentralen IRC bestätigte PD entsprechend den RECIST 1.1-Kriterien entwickelten, konnten die Behandlung mit Cemiplimab 350 mg q3w für bis zu 108 zusätzliche Wochen fortsetzen bei gleichzeitiger Histologie-spezifischer CTx über vier Zyklen, sofern sie die entsprechenden Eignungskriterien erfüllten und die initiale 108-wöchige Behandlungsdauer mit Cemiplimab nicht abgeschlossen hatten. Patienten, bei denen unter der CTx eine vom zentralen IRC bestätigte PD auftrat, erhielten die Möglichkeit, bei entsprechender Eignung für bis zu 108 weitere Wochen auf eine Monotherapie mit Cemiplimab 350 mg q3w zu wechseln.

AUC: Fläche unter der Kurve (*area under the curve*); CTx: Chemotherapie; IRC: Unabhängiges Review-Komitee (*Independent Review Committee*); i.v.: intravenös; min: Minute; PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); q3w: Alle drei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

Quelle: (Regeneron 2020b)

Das FAS enthält alle 710 randomisierten Patienten, 356 im Cemiplimab-Arm und 354 im CTx-Arm (Tabelle 4-17). Bei 29 Patienten (8,1 %) im Cemiplimab-Arm und 27 Patienten (7,6 %) im CTx-Arm exprimierten die Tumore < 50 % PD-L1 (Regeneron 2020c). Da das vorliegende AWG von Cemiplimab auf Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % beschränkt ist, werden im Rahmen dieses Nutzendossiers die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität (HRQoL) für das mITT-1-Set (PD-L1 ≥ 50%) dargestellt. Ausgeschlossen vom mITT-1-Set (PD-L1-Expression ≥ 50%) sind Patienten, bei denen sich eine PD-L1-Expression ≥ 50% bei einer Nachtestung nicht verifizieren ließ, und zwar 73 (20,5 %) im Cemiplimab-Arm und 74 (20,9 %) im CTx-Arm (Regeneron 2020b). Somit umfasst das mITT-1-Set (PD-L1-Expression ≥ 50%) insgesamt

563 Patienten, 283 im Cemiplimab-Arm und 280 im CTx-Arm (Regeneron 2020b). Zur Ergebnisdarstellung der patientenrelevanten Endpunkte aus der Kategorie Nebenwirkungen wird das SAF herangezogen, das 355 Patienten im Cemiplimab-Arm und 342 Patienten im CTx-Arm umfasst.

Tabelle 4-19: Demografische Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Kategorie	**Cemiplimab (N=283)**	**CTx (N=280)**
Alter (Jahre)		
MW (StD)	63,1 (8,17)	63,9 (8,48)
Median (Min : Max)	63,0 (31 : 79)	64,0 (40 : 84)
Q1 : Q3	58,0 : 69,0	58,0 : 70,0
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
< 65	157 (55,5)	147 (52,5)
≥ 65	126 (44,5)	133 (47,5)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	248 (87,6)	231 (82,5)
Weiblich	35 (12,4)	49 (17,5)
Abstammung, n (%)		
Weiß	243 (85,9)	240 (85,7)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (0,4)	3 (1,1)
Asiatisch	31 (11,0)	29 (10,4)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	6 (2,1)	8 (2,9)
Andere	2 (0,7)	0
Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit, n (%)		
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	251 (88,7)	253 (90,4)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	32 (11,3)	26 (9,3)
Nicht berichtet	0	1 (0,4)
Geografische Region, n (%)		
Europa	215 (76,0)	216 (77,1)
Asien	31 (11,0)	29 (10,4)
Rest der Welt	37 (13,1)	35 (12,5)
Körpergewicht (kg)		
n	283	279
MW (StD)	70,93 (15,191)	70,13 (15,058)
Median (Min : Max)	70,00 (37,6 : 138,0)	69,00 (39,6 : 125,0)
Q1 : Q3	61,00 : 78,00	59,00 : 80,00
Körpergröße (cm)		
n	279	279
MW (StD)	169,17 (8,517)	168,52 (9,326)
Median (Min : Max)	170,00 (143,0 : 194,0)	169,00 (143,0 : 197,0)
Q1 : Q3	164,00 : 175,00	163,00 : 175,00
BMI (kg/m^2)		
n	279	279
MW (StD)	24,723 (4,5767)	24,579 (4,3161)
Median (Min : Max)	24,260 (15,53 : 43,07)	24,220 (15,62 : 37,66)
Q1 : Q3	21,380 : 27,470	21,450 : 27,080

Kategorie	**Cemiplimab (N=283)**	**CTx (N=280)**
ECOG-PS, n (%)		
0	77 (27,2)	75 (26,8)
1	206 (72,8)	205 (73,2)
Raucher-Status, n (%)		
Aktive/r Raucher/in	105 (37,1)	92 (32,9)
Ehemalige/r Raucher/in	178 (62,9)	188 (67,1)
BMI: Body Mass Index; CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intention-to-treat; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; Q: Quartil; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); StD: Standardabweichung (*standard deviation*) Quelle: (Regeneron 2020b)		

Tabelle 4-20: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Kategorie	**Cemiplimab (N=283)**	**CTx (N=280)**
Histologie/Zytologie, n (%)		
Plattenepithel	122 (43,1)	121 (43,2)
Nicht-Plattenepithel	161 (56,9)	159 (56,8)
Adenokarzinom	145 (51,2)	148 (52,9)
Großzelliges Karzinom	3 (1,1)	4 (1,4)
Nicht weiter spezifiziert	13 (4,6)	7 (2,5)
Lokalisation der Metastasen, n (%)		
Lunge	188 (66,4)	191 (68,2)
Leber	49 (17,3)	44 (15,7)
Knochen	63 (22,3)	73 (26,1)
Nebennieren	58 (20,5)	53 (18,9)
Gehirn	34 (12,0)	34 (12,1)
Intrathorakale Lymphknoten	200 (70,7)	192 (68,6)
Andere Lymphknoten	62 (21,9)	58 (20,7)
Mutationsstatus: EGFR, n (%)		
Wildtyp	283 (100,0)	280 (100,0)
Mutationsstatus: ALK-Translokation, n (%)		
Nicht vorhanden	283 (100,0)	280 (100,0)
Mutationsstatus: ROS1-Translokation, n (%)		
Keine Umlagerung	283 (100,0)	280 (100,0)
Tumorstadium bei Screening, n (%)		
IIIB	36 (12,7)	33 (11,8)
IIIC	9 (3,2)	9 (3,2)
IV	238 (84,1)	238 (85,0)
Tumorstadium bei Screening, n (%)		
Lokal fortgeschritten	45 (15,9)	42 (15,0)
Metastasiert	238 (84,1)	238 (85,0)
PD-L1-Expression, n (%)		
≥ 50 %	283 (100,0)	280 (100,0)
≥ 90 %	98 (34,6)	94 (33,6)

Kategorie	**Cemiplimab (N=283)**	**CTx (N=280)**
> 60 % und < 90 %	89 (31,4)	90 (32,1)
≥ 50 % und ≤ 60 %	96 (33,9)	96 (34,3)
T-Stadium bei Screening, n (%)		
TX	10 (3,5)	13 (4,6)
T0	2 (0,7)	2 (0,7)
T1	9 (3,2)	17 (6,1)
T1a	1 (0,4)	1 (0,4)
T1b	1 (0,4)	3 (1,1)
T1c	2 (0,7)	0
T2	55 (19,4)	46 (16,4)
T3	64 (22,6)	48 (17,1)
T4	139 (49,1)	149 (53,2)
Fehlend	0	1 (0,4)
N-Stadium bei Screening, n (%)		
NX	14 (4,9)	13 (4,6)
N0	21 (7,4)	24 (8,6)
N1	19 (6,7)	30 (10,7)
N2	141 (49,8)	128 (45,7)
N3	88 (31,1)	84 (30,0)
Fehlend	0	1 (0,4)
M-Stadium bei Screening, n (%)		
M0	45 (15,9)	42 (15,0)
M1	15 (5,3)	9 (3,2)
M1a	65 (23,0)	67 (23,9)
M1b	76 (26,9)	80 (28,6)
M1c	82 (29,0)	82 (29,3)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung (Monate)[a]		
n	282	279
MW (StD)	3,076 (7,4798)	4,529 (17,0691)
Median (Min : Max)	1,725 (0,46 : 92,71)	1,810 (0,46 : 263,82)
Q1 : Q3	1,150 : 2,330	1,220 : 2,730
Zeit zwischen letztem Rezidiv und Randomisierung (Monate)[b]		
n	52	55
MW (StD)	1,135 (1,2036)	1,137 (1,0386)
Median (Min : Max)	0,835 (0,03 : 6,18)	1,050 (0,07 : 4,83)
Q1 : Q3	0,280 : 1,465	0,230 : 1,810

a: Berechnung = Datum der Randomisierung minus Datum der Erstdiagnose, dividiert durch 30,4375.
b: Berechnung = Datum der Randomisierung minus Datum des letzten Rezidivs, dividiert durch 30,4375.

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase (*anaplastic lymphoma kinase*); BMI: Body Mass Index; CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor*); ITT: Intention-to-treat; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; Q: Quartil; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); ROS1: C-Ros Oncogene 1; StD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Quelle: (Regeneron 2020b, 2020c)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

Studie R2810-ONC-1624

Bei der Studie R2810-ONC-1624 handelt es sich um eine laufende, multinationale, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie an Patienten im Alter ab 18 Jahren mit zytologisch oder histologisch gesicherter Diagnose eines lokal fortgeschrittenen (Stadium IIIB oder IIIC) oder metastasierten (Stadium IV) NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % sowie ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen. Die Patienten kamen weder für eine kurative Operation noch eine definitive Radiochemotherapie in Betracht. Für die Erstlinienbehandlung wurden sie im Verhältnis 1:1 entweder Cemiplimab 350 mg q3w oder einem CTx-Regime, bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed (Kombinationen mit Pemetrexed ausschließlich bei Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie), zugeteilt (Tabelle 4-18). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und geografischer Region (Europa, Asien, Rest der Welt).

Wie beschrieben, wird für die vorliegende Nutzenbewertung die mITT-1-Set (PD-L1 ≥ 50 %) Population herangezogen. Diese umfasst insgesamt 563 Patienten, davon 283 (50,3 %) im Cemiplimab-Arm und 280 (49,7 %) im CTx-Arm. Beide Gruppen wiesen vergleichbare Baseline-Charakteristika auf (Tabelle 4-19, Tabelle 4-20). Im Cemiplimab-Arm bzw. CTx-Arm lag das mediane Alter bei 63 bzw. 64 Jahren, die überwiegende Anzahl der Patienten war männlich (87,6 % bzw. 82,5 %), hatte eine weiße Hautfarbe (85,9 % bzw. 85,7 %) und kam aus Europa (76,0 % bzw. 77,1 %). Etwa drei Viertel der Patienten wiesen einen ECOG-PS von 1 auf (72,8 % bzw. 73,2 %), rund zwei Drittel waren ehemalige Raucher (62,9 % bzw. 67,1 %) (Tabelle 4-19). Patienten, die nie geraucht hatten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, da eine PD-L1-Blockade für diese Patientenpopulation bisher keinen Nutzen zeigen konnte (Regeneron 2020b). Die Tumorhistologie verteilte sich in beiden Gruppen gleich auf plattenepitheliale (43,1 % bzw. 43,2 %) und nicht-plattenepitheliale (56,9 % bzw. 56,8 %) Ausprägungen. Bei der Mehrheit der Patienten lag ein metastasiertes (Stadium IV) NSCLC vor (84,1 % bzw. 85,0 %) mit dem jeweils anderen Lungenflügel als primärem Lokalisationsort der Fernmetastasen (66,4 % bzw. 68,2 %). Ebenso fiel der Anteil an intrathorakalen Lymphknotenmetastasen mit 70,7 % bzw. 68,6 % vergleichbar hoch aus. Die PD-L1-

Expression lag bei einem Drittel der Patienten (34,6 % bzw. 33,6 %) bei ≥ 90 %. Gleiche Anteile fanden sich mit 31,4 % bzw. 32,1 % der Patienten für Expressionen von > 60 % bis < 90 % sowie mit 33,9 % bzw. 34,3 % der Patienten für Expressionen von ≥ 50 % bis ≤ 60 %. Zwischen Erstdiagnose und Randomisierung wurde eine kurze mediane Zeitspanne von 1,7 bzw. 1,8 Monaten ermittelt (Tabelle 4-20).

Die Studiendauer pro Patient beträgt maximal 208 Wochen, bestehend aus einer 24-monatigen randomisierten Behandlungsphase (Cemiplimab oder CTx) und, bei Patienten mit einem Progress in dieser Zeit, einer ebenfalls 24-monatigen optionalen Anschlussbehandlung mit Cemiplimab für die Patienten aus dem CTx-Arm (Cross-over) bzw. Cemiplimab plus vier Zyklen CTx für die Patienten aus dem Cemiplimab-Arm. Die finale Analyse der Studienergebnisse erfolgt nach Abschluss der Behandlung des letzten Patienten.

Primäre Wirksamkeitsendpunkte der Studie waren Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS). Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten objektive Ansprechrate (ORR) (komplettes Ansprechen, CR, oder partielles Ansprechen, PR) und Dauer des Ansprechens (DOR). Diese Endpunkte wurden in letzter Instanz von einem verblindeten IRC bewertet. Zu den weiteren sekundären Endpunkten zählten HRQoL und Nebenwirkungen.

Während der randomisierten Behandlungsphase waren fünf Zwischenanalysen präspezifiziert worden. Durchgeführt wurden die Zwischenanalysen 1 und 2, die nach Eintreten von etwa 33 % sowie 50 % der OS-Ereignisse geplant waren. Der primäre Studienendpunkt OS wurde zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse (Datenschnitt 01. März 2020) erreicht und aufgrund der eindeutigen Überlegenheit von Cemiplimab wurde die Studie zu diesem Zeitpunkt vorzeitig beendet. Somit stellen die zum Datenschnitt 01. März 2020 erhobenen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit die Primäranalyse der Studie dar und werden als relevanter Datenschnitt im Dossier dargestellt und zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen. Zum Datenschnitt lag die mediane Behandlungsdauer im Cemiplimab-Arm bei 27,1 Wochen und im CTx-Arm bei 17,7 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt dauerte die Behandlung in den beiden Studienarmen bei 129 (45,6 %) bzw. 45 Patienten (16,1 %) noch an, fünf (1,8 %) bzw. 117 Patienten (41,8 %) hatten die Behandlung komplettiert und 148 (52,3 %) bzw. 110 Patienten (39,3 %) abgebrochen. Weitere neun Patienten, einer (0,4 %) im Cemiplimab-Arm und acht (2,9 %) im CTx-Arm, wurden zwar randomisiert, aber nicht behandelt (Regeneron 2020c).

Zum Datenschnitt 01. März 2020 betrug der Anteil der zensierten Patienten für das OS 75,3 % (Cemiplimab-Arm) bzw. 62,5 % (CTx-Arm). Der Median des OS wurde im Cemiplimab-Arm nicht erreicht, im CTx-Arm lag er bei 14,2 Monaten. Der Median des PFS betrug in den beiden Studienarmen 8,2 (Cemiplimab) bzw. 5,7 Monate (CTx) mit einem Anteil an zensierten Patienten von 48,1 % bzw. 29,6 %. Im Cemiplimab-Arm erreichten 39,2 % der Patienten eine CR oder PR, im CTx-Arm 20,4 %. Für die Patienten mit bestätigter CR oder PR wurde in den beiden Behandlungsarmen eine mediane DOR von 16,7 bzw. 6,0 Monaten mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Der Anteil der zensierten Patienten lag bei 72,1 % bzw. 40,4 % (Regeneron 2020b).

Die Beurteilung der HRQoL erfolgte mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13. Die Rücklaufquoten lagen in beiden Studienarmen zu Baseline und allen Zyklen für diejenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt in der Studie waren und für die mindestens ein Skalenwert aus den verfügbaren Antwortdaten der Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 berechnet werden konnte, bei mindestens 90 %. Lediglich in den Zyklen 30 und 33 fiel der Rücklauf im Cemiplimab-Arm mit 88,9 % bzw. 87,5 % geringfügig niedriger aus. Zusätzlich wurden die Daten zweier Patienten mittels LOCF imputiert (Regeneron 2021d). Die Ergebnisse zu den Lebensqualitätsmaßen werden durch abnehmende Stichprobengrößen und folglich sehr große Standardabweichungen zu den späteren Zeitpunkten beeinträchtigt. Zu den bemerkenswerten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen gehört eine signifikante Verschlechterung der Alopezie und der peripheren Neuropathie unter Chemotherapie, was ganz im Einklang mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil steht (EMA 2021).

Der Anteil der Patienten mit wenigstens einem UE nach Therapiebeginn lag zum Datenschnitt 01. März 2020 in den beiden Studienarmen bei 88,2 % bzw. 94,2 % der Patienten im SAF (Regeneron 2020b, 2020c). Insgesamt entspricht das Sicherheitsergebnis von Cemiplimab in der Studie R2810-ONC-1624 dem, was von einem Anti-PD-1-Checkpoint-Inhibitor in einer Patientenpopulation mit fortgeschrittenem NSCLC erwartet wird. Wichtig ist, dass die Häufigkeit, Verteilung und der Schweregrad der immunvermittelten UE mit den bisherigen Erfahrungen mit Cemiplimab und anderen Checkpoint-Inhibitoren vergleichbar sind: Die meisten immunvermittelten Ereignisse sind von geringem Schweregrad und klinisch mit einer Kortikosteroidbehandlung beherrschbar. Obwohl ein ähnlicher Anteil an SUE, sehr schweren UE und UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, sowohl im Cemiplimab- als auch im Chemotherapie-Arm beobachtet wurde, scheint Cemiplimab insgesamt gut verträglich und im Vergleich zu den belastenden chemotherapiebezogenen UE vorteilhaft zu sein (EMA 2021).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Studie R2810-ONC-1624 wurde der Großteil der Studienpopulation (76 % im Cemiplimab-Arm und 77 % im CTx-Arm) in Zentren in Europa rekrutiert und behandelt. Insgesamt 86 % der Patienten hatten eine weiße Hautfarbe.

Wie in Modul 3, Abschnitt 3.2 beschrieben, wird das durchschnittliche Erkrankungsalter für das NSCLC mit etwa 70 Jahren angegeben (AWMF 2018; DGHO 2019). Das Alter der Studienpopulation lag in den beiden Studienarmen mit 63 bzw. 64 Jahren darunter. Dieses in onkologischen Studien häufig zu beobachtende Phänomen lässt sich mit einer generell höheren Bereitschaft jüngerer Patienten zur Teilnahme an klinischen Studien erklären. In den Subgruppenanalysen der Studie R2810-ONC-1624 zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Interaktion bezüglich des Alters. Der relative Behandlungseffekt der Gesamtpopulation dürfte somit auch in der für den deutschen Versorgungsalltag relevanten Gruppe der älteren Patienten gelten. Es ist davon auszugehen, dass die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext abbildet.

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 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

			Verblindung				
Studie	**Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Patient**	**Behandelnde Personen**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
R2810-ONC-1624	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgten in der Studie R2810-ONC-1624 adäquat und verdeckt mit Hilfe eines interaktiven webbasierten Dialogsystems (IWRS). Die fehlende Verblindung stellt keinen Grund für eine erhöhte Verzerrung der Studienergebnisse dar, da die patientenrelevanten Endpunkte endgültig von einem verblindeten IRC bewertet wurden. Eine objektive Erhebung der Endpunkte kann somit garantiert werden. Der primäre Endpunkt, Gesamtüberleben, ist per Definitionem des Ereignisses keiner subjektiven Beurteilung unterworfen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP präspezifiziert waren oder, wie bei den Endpunkten aus den Kategorien HRQoL und Nebenwirkungen sowie den Subgruppenanalysen, gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet werden (G-BA 2021).

Der im Rahmen der Studie R2810-ONC-1624 mit Amendment 9 vom 13. Mai 2020 zum Studienprotokoll (Regeneron 2020a) bei bestätigter Krankheitsprogression unter bestimmten Voraussetzungen erlaubte Therapiewechsel von CTx zu Cemiplimab-Monotherapie hätte eine Unterschätzung des Therapieeffektes von Cemiplimab und damit eine Verzerrung des Ergebnisses zur Folge. Die Ergebnisse zum Datenschnitt 01. März 2020, die diesem Nutzendossier zugrunde liegen, berücksichtigen jedoch ausschließlich die Daten aus den beiden Studienarmen, Cemiplimab-Monotherapie und CTx vor Therapiewechsel. Ein möglicher Einfluss des zu einem späteren Zeitpunkt vollzogenen Therapiewechsels von CTx zu Cemiplimab-Monotherapie auf das Verzerrungspotenzial kann somit ausgeschlossen werden. Darüber hinaus lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
R2810-ONC-1624	OS	PFS ORR DOR EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) EORTC QLQ-LC13	EORTC QLQ-C30, (Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus / QoL)	UE gesamt SUE Schwere UE[a] Therapieabbruch aufgrund von UE UE von besonderem Interesse

a: Schwere UE entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3

CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ORR: Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); QoL: Lebensqualität (*quality of life*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

4.3.1.3.1 Endpunkt – 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts OS

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1624	OS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 01. März 2020 wurden zum letzten bekannten Kontaktdatum zensiert. Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel), geschätzt. Neben Anzahl der Patienten mit Ereignis bzw. der zensierten Patienten sowie medianem OS wurde die geschätzte Überlebensrate über bestimmte Zeitabstände von 6 bis 30 Monaten, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des mITT-1-Sets, das alle randomisierten Patienten mit einer gesicherten PD-L1-Expression von ≥ 50 % einschloss, zum Datenschnitt 01. März 2020.
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD-L1: Programmed cell death-ligand 1	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
R2810-ONC-1624	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund der Definition des Ereignisses auch bei offenem Studiendesign ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des mITT-1-Set (PD-L1-Expression ≥ 50%). Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-24).

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Endpunkt	**Cemiplimab (N=283)**	**CTx (N=280)**	**Cemiplimab vs. CTx**
Ereignis, n (%)	70 (24,7)	105 (37,5)	
Zensiert, n (%)	213 (75,3)	175 (62,5)	
Median, Monate [95 %-KI][a]	NR [17,9; NE]	14,2 [11,2; 17,5]	
HR [95 %-KI][b]			0,566 [0,418; 0,767]
p-Wert[b]			0,0002
Überlebenswahrscheinlichkeit, % [95 %-KI][a]			
6 Monate	83,7 [78,5; 87,7]	74,4 [68,3; 79,5]	
12 Monate	72,4 [65,6; 78,1]	53,9 [46,2; 61,1]	
18 Monate	60,5 [49,6; 69,8]	39,6 [29,4; 49,5]	
24 Monate	50,4 [36,4; 62,9]	27,1 [13,7; 42,5]	
30 Monate	50,4 [36,4; 62,9]	NE [NE; NE]	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer.
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) anhand IWRS (Cemiplimab vs. CTx).

Endpunkt	**Cemiplimab (N=283)**	**CTx (N=280)**	**Cemiplimab vs. CTx**
CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NE: Nicht berechenbar (*not evaluable*); NR: Nicht erreicht (*not reached*); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2020b, 2021d)			

Zum Datenschnitt 01. März 2020 waren im Cemiplimab-Arm 70 Patienten (24,7 %) verstorben, verglichen mit 105 Patienten (37,5 %) im CTx-Arm. Die mediane Überlebenszeit wurde zum Datenschnitt im Cemiplimab-Arm nicht erreicht, im CTx-Arm betrug sie 14,2 Monate. Die Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen fielen statistisch signifikant zugunsten der Cemiplimab-Monotherapie aus (HR 0,566; 95 %-KI [0,418; 0,767]). Auch die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit zu den Zeitpunkten 6 bis 30 Monate nach Behandlungsbeginn unterschied sich deutlich zwischen den beiden Studienarmen. Bei den Patienten im Cemiplimab-Arm lag sie 24 bzw. 30 Monate nach Behandlungsbeginn bei 50,4 % (95 %-KI [36,4; 62,9]), während sie bei den Patienten im CTx-Arm nach 24 Monaten mit 27,1 % (95 %-KI [13,7; 42,5]) nur in etwa halb so hoch war. Die Studienergebnisse zum Datenschnitt 01. März 2020 verdeutlichen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil der Patienten unter Cemiplimab-Monotherapie gegenüber der Standardchemotherapie (Tabelle 4-25).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in der nachfolgenden Abbildung 4-3 dargestellt.

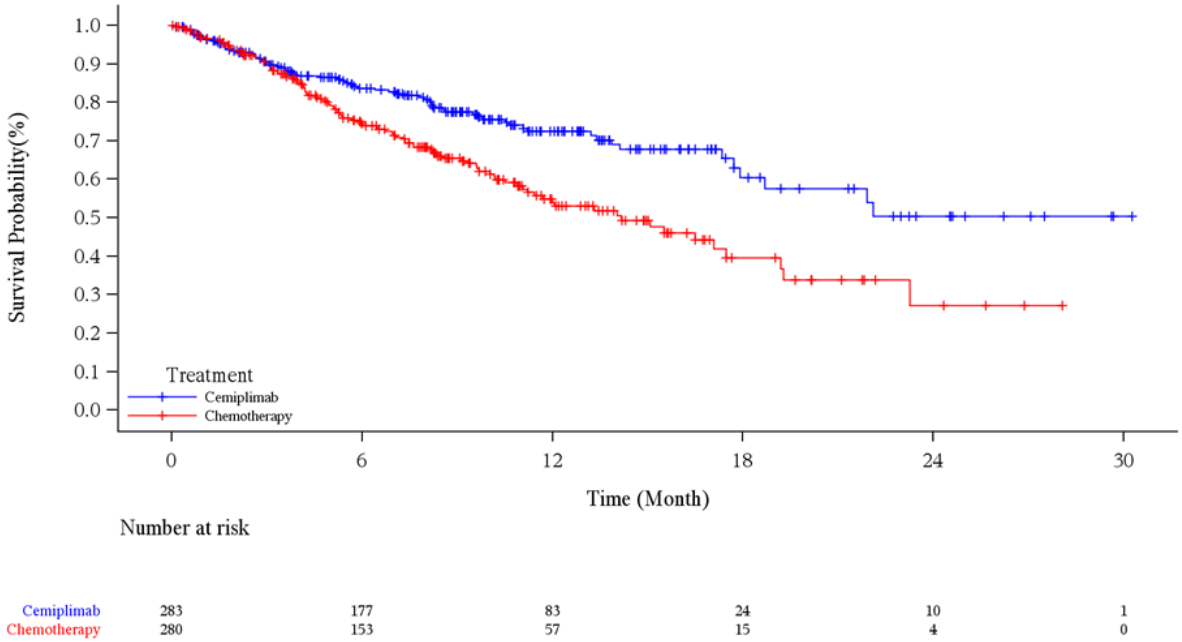


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

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.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt OS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

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 Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts PFS

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1624	PFS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmalig dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches der beiden Ereignisse früher eintrat. Zur Zensierung von Patienten wurde folgendes Procedere beschlossen: • Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod im Studienverlauf wurden zum letzten Untersuchungszeitpunkt zensiert, zu dem eine Tumorbeurteilung vorlag. • Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Tumorbewertung vor oder zu Beginn der antineoplastischen Folgetherapie zensiert. • Patienten, die ihre Einwilligungserklärung vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation zurückzogen und für die demzufolge keine Tumorbewertung nach Baseline vorlag, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert. • Patienten ohne verfügbare Tumorbewertung nach Randomisierung, die noch lebten, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert. Die Bestimmung des PFS basierte auf bildgebenden Verfahren anhand der RECIST 1.1-Kriterien. Ein verblindetes IRC nahm die Bewertung des Endpunkts vor. Die Analyse erfolgte anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Zudem wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel), geschätzt. Neben Anzahl der Patienten mit Ereignis bzw. der zensierten Patienten sowie medianer PFS-Dauer wurde die geschätzte Progressionsfreiheit über bestimmte Zeitabstände von 6 bis 30 Monaten, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des mITT-1-Sets, das alle randomisierten Patienten mit einer gesicherten PD-L1-Expression von ≥ 50 % einschloss, zum Datenschnitt 01. März 2020.
HR: Hazard Ratio; IRC: Unabhängiges Review-Komitee (*Independent Review Committee*); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
R2810-ONC-1624	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS ist als niedrig einzustufen, da die endgültige Bewertung durch ein verblindetes IRC auf Basis klar definierter, objektiver Kriterien (RECIST 1.1) erfolgte. Eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen konnte somit auch bei dem offenen Studiendesign ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Zur Analyse wurde das mITT-1-Set (PD-L1 ≥ 50%) herangezogen. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-27).

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Endpunkt	**Cemiplimab (N=283)**	**CTx (N=280)**	**Cemiplimab vs. CTx**
Ereignis, n (%)	147 (51,9)	197 (70,4)	
PD, n (%)	119 (42,0)	150 (53,6)	
Tod, n (%)	28 (9,9)	47 (16,8)	
Zensiert, n (%)	136 (48,1)	83 (29,6)	
Median, Monate [95 %-KI][a]	8,2 [6,1; 8,8]	5,7 [4,5; 6,2]	
HR [95 %-KI][b]			0,541 [0,433; 0,675]
p-Wert[b]			< 0,0001
Geschätzte Ereignisfreiheit, % [95 %-KI][a]			
6 Monate	57,2 [50,7; 63,2]	48,4 [41,8; 54,7]	
12 Monate	40,7 [33,7; 47,5]	7,1 [3,6; 12,1]	
18 Monate	27,8 [19,4; 36,7]	NE [NE; NE]	
24 Monate	20,4 [11,7; 30,8]	NE [NE; NE]	
30 Monate	0,0 [NE; NE]	NE [NE; NE]	
Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.			

Endpunkt	Cemiplimab (N=283)	CTx (N=280)	Cemiplimab vs. CTx
a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) anhand IWRS (Cemiplimab vs. CTx). CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (*not evaluable*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2020b, 2021d)			

Zum Datenschnitt 01. März 2020 waren im Cemiplimab-Arm 136 Patienten (48,1 %) progressionsfrei. Bis zu diesem Zeitpunkt trat bei insgesamt 147 Patienten (51,9 %) im Cemiplimab-Arm ein Ereignis auf, bei 119 Patienten (42,0 %) in Form einer Krankheitsprogression, weitere 28 Patienten (9,9 %) waren verstorben. Im Gegensatz dazu blieben im CTx-Arm bis zum Datenschnitt nur 83 Patienten (29,6 %) progressionsfrei. 47 Patienten (16,8 %) verstarben im CTx-Arm, deutlich mehr Patienten als im Cemiplimab-Arm. Der Median der Progressionsfreiheit betrug in den Studienarmen 8,2 Monate (Cemiplimab) bzw. 5,7 Monate (CTx). Der Unterschied fiel statistisch signifikant zugunsten der Cemiplimab-Monotherapie aus (HR 0,541; 95 %-KI [0,433; 0,675]) mit einem absoluten Vorteil der medianen Progressionsfreiheit von 2,5 Monaten. Der geschätzte Anteil der Patienten mit Progressionsfreiheit lag im Cemiplimab-Arm 12 Monate nach Behandlungsbeginn bei 40,7 % (95 %-KI [33,7; 47,5]) und 24 Monate nach Behandlungsbeginn bei 20,4 % (95 %-KI [11,7; 30,8]). Im CTx-Arm wurde 12 Monate nach Behandlungsbeginn ein Anteil an Patienten ohne Krankheitsprogression von lediglich 7,1 % (95 %-KI [3,6; 12,1]) geschätzt. Zu späteren Zeitpunkten im Studienverlauf war das PFS bei diesen Patienten nicht berechenbar. Insgesamt verdeutlichen die Studienergebnisse zum Datenschnitt 01. März 2020 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich Verzögerung der Krankheitsprogression bei den Patienten im Cemiplimab-Arm gegenüber denjenigen im CTx-Arm (Tabelle 4-28).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in der nachfolgenden Abbildung 4-4 dargestellt.

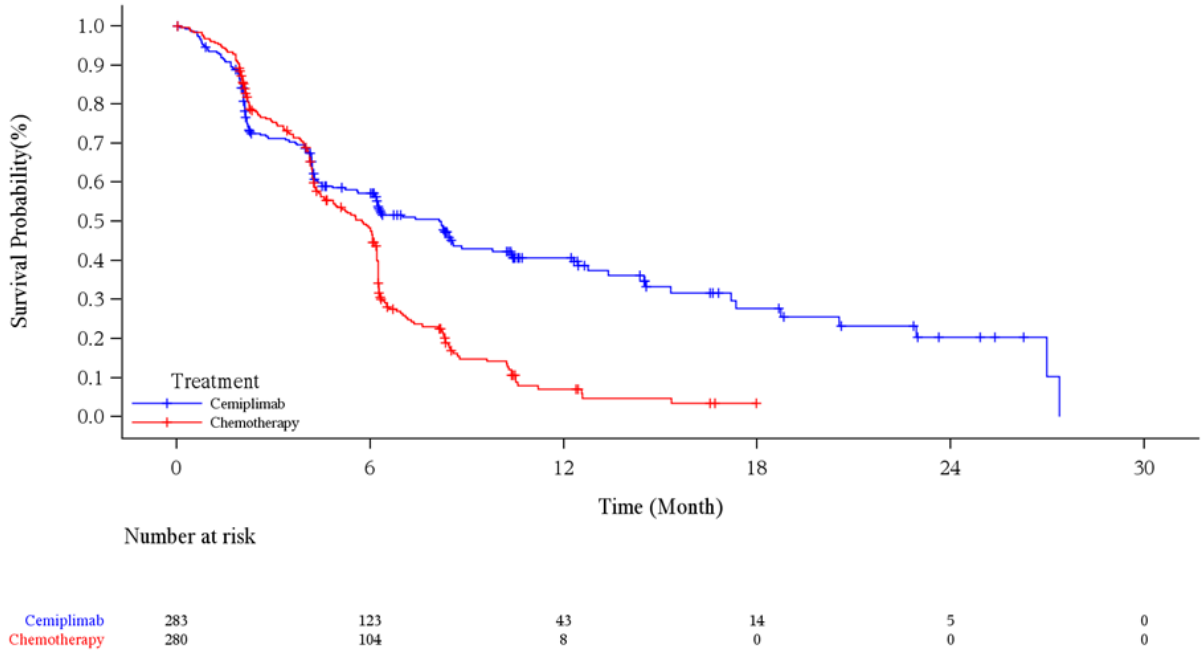


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

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.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt PFS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

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.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts ORR

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1624	ORR wurde definiert als Anteil der Patienten mit CR oder PR. Sie wurde erfasst vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Zeitpunkt des Behandlungsbeginns einer Folgetherapie. Die Bestimmung der ORR basierte auf bildgebenden Verfahren anhand der RECIST 1.1-Kriterien. Ein verblindetes IRC nahm die endgültige Bewertung des Endpunkts vor. Die Analyse beruhte auf exakten Clopper-Pearson-KI für jeden Studienarm. Zweiseitiger p-Wert, OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI wurden aus logistischer Regression mit der Behandlung als einzigem festen Faktor abgeleitet. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des mITT-1-Sets, das alle randomisierten Patienten mit einer gesicherten PD-L1-Expression von ≥ 50 % einschloss, zum Datenschnitt 01. März 2020.
CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); IRC: Unabhängiges Review-Komitee (*Independent Review Committee*); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); RD: Risikodifferenz; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; RR: Relatives Risiko	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ORR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1624	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR ist als niedrig einzustufen, da die endgültige Bewertung durch ein verblindetes IRC auf Basis klar definierter, objektiver Kriterien (RECIST 1.1) erfolgte. Eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die

Behandlung involvierter Personen konnte somit auch bei dem offenen Studiendesign ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Zur Analyse wurde das mITT-1-Set (PD-L1 ≥ 50%) herangezogen. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ORR als niedrig eingestuft (Tabelle 4-30).

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt ORR aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Cemiplimab	**CTx**	**Cemiplimab versus CTx**		
n/N (%) [95 %-KI][a]	**n/N (%) [95 %-KI][a]**	**OR[b] [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR[b] [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD[b] [95 %-KI] p-Wert[b]**
111/283 (39,2) [33,5; 45,2]	57/280 (20,4) [15,8; 25,6]	2,52 [1,73; 3,68] < 0,0001	1,93 [1,47; 2,53] < 0,0001	18,87 [11,48; 26,25] < 0,0001

ORR entsprechend CR + PR
a: Exakte Clopper-Pearson-KI
b: Abgeleitet aus logistischer Regression mit Behandlung als einzigem festem Faktor.
CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); CTx: Chemotherapie; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko
Quelle: (Regeneron 2020c, 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 verzeichneten 111 Patienten (39,2 %) (95 %-KI [33,5; 45,2]) ein komplettes oder partielles Ansprechen im Cemiplimab-Arm, im Vergleich zu 57 Patienten (20,4 %) (95 %-KI [15,8; 25,6]) im CTx-Arm. Die Cemiplimab-Monotherapie zeigte somit auch für die ORR als sekundärem Hauptwirksamkeitsendpunkt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit gegenüber der Standardchemotherapie (Tabelle 4-31).

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.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt ORR auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts DOR

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1624	DOR wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem initialen Therapieansprechen (CR oder PR) und dem Beginn der Krankheitsprogression (anhand der RECIST1.1-Kriterien) oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod im Studienverlauf wurden zum letzten Zeitpunkt einer auswertbaren Tumorbewertung vor oder zu Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie zensiert. Die Bewertung der DOR erfolgte durch ein verblindetes IRC. Zur Analyse wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test herangezogen. Zudem wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel), geschätzt. Neben medianer DOR wurde die geschätzte Ansprechdauer über bestimmte Zeitabstände von 6 bis 30 Monaten, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Zusätzlich wurden die beobachtete DOR in Monaten mit Minimum und Maximum sowie der Anteil der Patienten mit einer DOR von < 6 bis ≥ 24 Monaten erfasst. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des mITT-1-Sets, das alle randomisierten Patienten mit einer gesicherten PD-L1-Expression von ≥ 50 % einschloss, zum Datenschnitt 01. März 2020.
CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); HR: Hazard Ratio; IRC: Unabhängiges Review-Komitee (*Independent Review Committee*); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DOR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
R2810-ONC-1624	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DOR ist als niedrig einzustufen, da die endgültige Bewertung durch ein verblindetes IRC auf Basis klar definierter, objektiver Kriterien (RECIST 1.1) erfolgte. Eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen konnte somit auch bei dem offenen Studiendesign ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Zur Analyse wurde das mITT-1-Set (PD-L1-Expression ≥ 50 %) herangezogen. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DOR als niedrig eingestuft (Tabelle 4-33).

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt DOR aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Endpunkt	**Cemiplimab (N=283)**	**CTx (N=280)**	**Cemiplimab vs. CTx**
DOR (CR oder PR)			
n	111	57	
Ereignis, n (%)	31 (27,9)	34 (59,6)	
Zensiert, n (%)	80 (72,1)	23 (40,4)	
Median, Monate [95 %-KI][a]	16,7 [12,5; 22,8]	6,0 [4,3; 6,5]	
HR [95 %-KI][b]			0,223 [0,131; 0,379]
p-Wert[b]			< 0,0001
Anteil Patienten ohne Ereignis, % [95 %-KI][a]			
6 Monate	88,0 [79,3; 93,2]	52,9 [37,7; 66,0]	
12 Monate	64,3 [50,2; 75,4]	21,1 [8,9; 36,8]	
18 Monate	49,0 [31,8; 64,1]	NE [NE; NE]	

Endpunkt	**Cemiplimab (N=283)**	**CTx (N=280)**	**Cemiplimab vs. CTx**
24 Monate	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
30 Monate	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
Beobachtete DOR (CR oder PR), Monate			
n	111	57	
Min : Max	1,9 : 23,3	1,3 : 14,5	
Beobachtete DOR (CR oder PR), n (%)			
< 6 Monate	38 (34,2)	34 (59,6)	
≥ 6 Monate	73 (65,8)	23 (40,4)	
≥ 12 Monate	22 (19,8)	4 (7,0)	
≥ 18 Monate	10 (9,0)	0	
≥ 24 Monate	0	0	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) anhand IWRS (Cemiplimab vs. CTx).

CR: Komplettes Ansprechen (*complete response*); CTx: Chemotherapie; DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (*not evaluable*); PR: Partielles Ansprechen (*partial response*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2020b, 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 dauerte das Tumoransprechen im Cemiplimab-Arm bei 80 (72,1 %) der 111 Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen an. Die geschätzte mediane Dauer des Ansprechens betrug 16,7 Monate. Der geschätzte Anteil der Patienten mit anhaltendem Therapieansprechen lag 12 Monate nach dem initialen Therapieansprechen im Cemiplimab-Arm bei 64,3 % (95 %-KI [50,2; 75,4]). Die geschätzte 18-Monats-Ansprechrate lag bei 49,0 % (95 %-KI [31,8; 64,1]). Die beobachtete Ansprechdauer umfasste 1,9 bis 23,3 Monate, wobei über die Hälfte der Patienten (N=73 (65,8 %)) ein länger als 6 Monate andauerndes Ansprechen aufwies. Bei 10 Patienten (9,0 %) hielt die Dauer des Ansprechens mindestens 18 Monate an. Bei den Patienten im CTx-Arm lag die geschätzte mediane Ansprechdauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 6,0 Monaten, über die Hälfte der 57 Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen (N=34 (59,6 %)) ließ bereits eine Krankheitsprogression erkennen. Der geschätzte Anteil der Patienten mit andauerndem Ansprechen betrug 12 Monate nach dem initialen Therapieansprechen 21,1 %. Das beobachtete Ansprechen dauerte von 1,3 bis 14,5 Monaten und hielt bei 23 Patienten (40,4 %) mindestens 6 Monate nach dem initialen Therapieansprechen an. 12 Monate nach dem initialen Therapieansprechen hatten lediglich vier Patienten (7,0 %) noch keine Krankheitsprogression entwickelt (Tabelle 4-34).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in der nachfolgenden Abbildung 4-5 dargestellt.

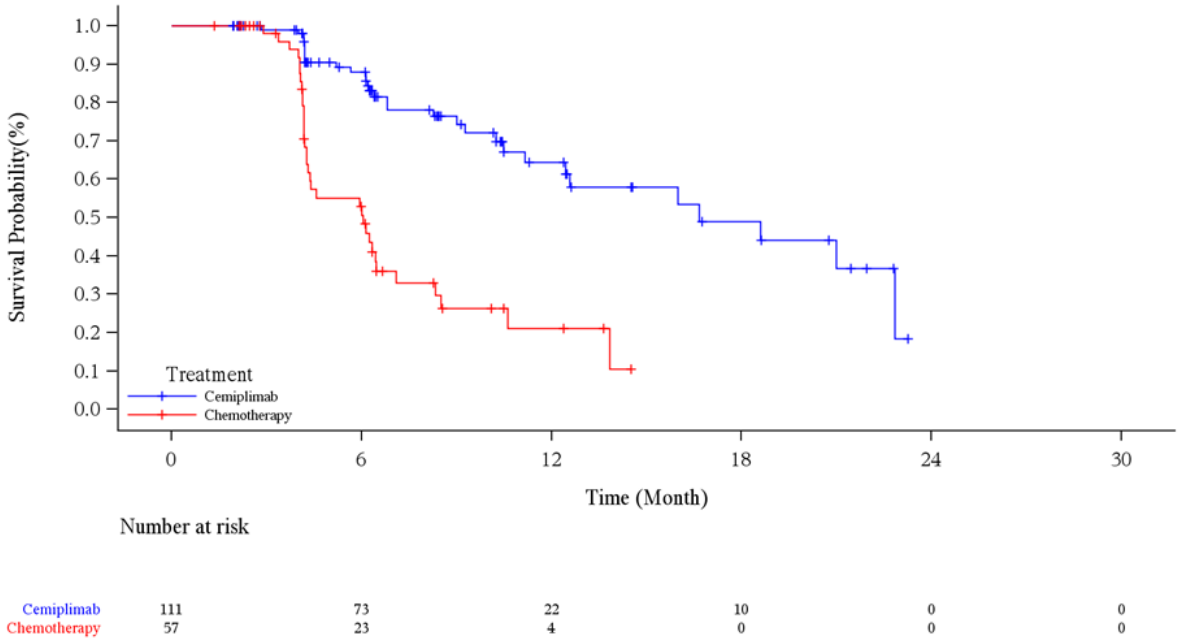


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DOR aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

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.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt DOR auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

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.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1624	Der EORTC QLQ-C30 wurde als spezifischer Fragebogen zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität von Krebspatienten angewandt. Die Kategorie Morbidität wird über folgende Symptomskalen und Einzelfragen erfasst: Symptomskalen (7 Fragen) 1. Erschöpfung / Fatigue (Fragen 10, 12, 18) 2. Schmerz (Fragen 9, 19) 3. Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14, 15) Einzelfragen (6 Fragen) 4. Dyspnoe (Frage 8) 5. Schlaflosigkeit (Frage 11) 6. Appetitverlust (Frage 13) 7. Obstipation (Frage 16) 8. Diarrhoe (Frage 17) 9. Finanzielle Probleme (Frage 28) Die Bewertung der Fragen erfolgt über einen Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr. Zur Berechnung werden die Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verschlechterung des Patientenempfindens. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) ist die wissenschaftlich anerkannte MID für den EORTC-QLQ-C30 und stellt das Responder-Kriterium für die Time-to-Event Analysen dar. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus während der ersten sechs Zyklen und anschließend am ersten Tag jedes dritten Zyklus. Die Analyse der Änderungen gegenüber Baseline wurden anhand von MW (StD), LS-MW (SE) und LS-MWD mit 95 %-KI und p-Wert sowie SMD mit 95 %-KI auf Basis eines MMRM dargestellt. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert. Die Time-to-Event-Analysen erfolgten anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Zudem wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel), geschätzt. Neben Anzahl der Patienten mit Ausprägung bzw. der zensierten Patienten wurde die mediane Dauer bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung um ≥ 10 Punkte, jeweils einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und folgendermaßen operationalisiert: • Erste Verschlechterung: Zeit bis zur frühesten Verschlechterung um 10 Punkte während der Behandlungsphase • Anhaltende Verschlechterung: Zeit bis zur frühesten Verschlechterung um 10 Punkte während der Behandlungsphase ohne anschließende Unterschreitung dieses Schwellenwertes • Erste Verbesserung: Zeit bis zur frühesten Verbesserung um 10 Punkte während der Behandlungsphase • Anhaltende Verbesserung: Zeit bis zur frühesten Verbesserung um 10 Punkte während der Behandlungsphase ohne anschließende Unterschreitung dieses Schwellenwertes

	Fehlende Werte wurden für erste Verschlechterung und erste Verbesserung um 10 Punkte mittels NRI imputiert. Fehlende Werte wurden für anhaltende Verschlechterung und anhaltende Verbesserung um 10 Punkte mittels LOCF imputiert. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des mITT-1-Sets, das alle randomisierten Patienten mit einer gesicherten PD-L1-Expression von ≥ 50 % einschloss, und für die zum Datenschnitt 01. März 2020 zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag.
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (*least square-mean value difference*); MID: Minimale bedeutsame Differenz (*minimal important difference*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non responder imputation; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); MW: Mittelwert; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; SE: Standardfehler (*standard error*); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges‘ g; StD: Standardabweichung (*standard deviation*)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
R2810-ONC-1624	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 wird als hoch eingestuft, da die Patienten die Beurteilung ihrer Krankheitssymptomatik mit Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation vornahmen. Zudem bestand die Möglichkeit einer informativen Zensierung. Für die Analyse wurden diejenigen Patienten aus dem mITT-1-Set (PD-L1-Expression ≥ 50%) berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl die Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung des EORTC QLQ-C30 verfügbar waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren (Tabelle 4-36).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-Erhebung (Symptomskalen und Einzelfragen) aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Zeitpunkt	**Cemiplimab N=283**		**CTx N=280**	
	n1	**n2 (%)[a]**	**n1**	**n2 (%)[a]**
Baseline	282	281 (99,6)	272	267 (98,2)
Zyklus 2	266	259 (97,4)	245	238 (97,1)[b]
Zyklus 3	241	238 (98,8)	231	226 (97,8)
Zyklus 4	221	221 (100,0)	199	195 (98,0)
Zyklus 5	202	201 (99,5)[c]	167	158 (94,6)
Zyklus 6	183	181 (98,9)	142	137 (96,5)
Zyklus 9	147	147 (100,0)	35	32 (91,4)
Zyklus 12	108	107 (99,1)	18	17 (94,4)
Zyklus 15	68	66 (97,1)	10	9 (90,0)
Zyklus 18	51	51 (100,0)	6	6 (100,0)
Zyklus 21	30	27 (90,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 24	24	23 (95,8)	2	2 (100,0)
Zyklus 27	11	10 (90,9)	1	1 (100,0)
Zyklus 30	9	8 (88,9)	0	0
Zyklus 33	8	7 (87,5)	0	0
Zyklus 36	5	5 (100,0)	0	0

a: Eigene Berechnung.
b: n2=237 (96,7 %) für Obstipation.
c: n2=200 (99,0 %) für Dyspnoe und Obstipation.

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung; n2: Anzahl der Patienten mit auswertbarer Baseline- und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021b, 2021d)

Die Rücklaufquoten lagen in beiden Studienarmen zu Baseline und allen Zyklen für diejenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt in der Studie waren und für die mindestens ein Skalenwert aus den verfügbaren Antwortdaten der Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 berechnet werden konnte, bei mindestens 90 %. Lediglich in den Zyklen 30 und 33 fiel der Rücklauf im Cemiplimab-Arm mit 88,9 % bzw. 87,5 % geringfügig niedriger aus (Tabelle 4-37).

Die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) aus Studie R2810-ONC-1624 sind in den nachfolgenden Tabellen für die Veränderung gegenüber Baseline (Tabelle 4-38), für die Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verschlechterung um 10 Punkte (Tabelle 4-39, Tabelle 4-40) sowie für die Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verbesserung um 10 Punkte (Tabelle 4-41, Tabelle 4-42) mit den zugehörigen Longitudinalplots und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Veränderung der Symptomskalen und Einzelfragen gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Erschöpfung / Fatigue								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	32,5 (22,86)	-2,0 (1,37)	238/0[b]	36,8 (24,70)	3,3 (1,42)	-5,4 [-8,7; -2,0] 0,0018	-0,281 [-0,456; -0,105]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	28,0 (21,32)	-5,3 (1,39)	226/1[b]	33,6 (23,29)	0,4 (1,43)	-5,7 [-9,2; -2,3] 0,0010	-0,301 [-0,480; -0,122]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	25,6 (20,47)	-7,4 (1,42)	195/0[b]	32,7 (23,45)	0,8 (1,49)	-8,2 [-11,8; -4,7] < 0,0001	-0,430 [-0,616; -0,244]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	23,4 (20,09)	-8,8 (1,46)	158/5[b]	28,8 (20,68)	-0,5 (1,56)	-8,3 [-12,0; -4,6] < 0,0001	-0,435 [-0,631; -0,239]
Zyklus 6, Tag 1	181/2	22,9 (19,77)	-8,8 (1,50)	137/1[b]	27,5 (17,36)	-1,0 (1,65)	-7,9 [-11,8; -3,9] < 0,0001	-0,412 [-0,618; -0,205]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	19,3 (19,74)	-12,1 (1,60)	32/1	23,9 (18,03)	-1,0 (2,66)	-11,1 [-16,8; -5,3] 0,0002	-0,580 [-0,883; -0,277]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	17,0 (18,13)	-13,3 (1,74)	17/1	22,2 (22,55)	-1,0 (3,54)	-12,3 [-19,7; -4,8] 0,0013	-0,642 [-1,034; -0,250]
Zyklus 15, Tag 1	66/2	17,0 (17,54)	-10,6 (2,02)	9/1	18,9 (21,63)	-3,5 (4,65)	-7,0 [-16,8; 2,8] 0,1589	-0,368 [-0,880; 0,144]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	16,1 (18,50)	-13,4 (2,27)	6/0	22,2 (25,34)	6,8 (6,03)	-20,2 [-32,7; -7,6] 0,0016	-1,057 [-1,714; -0,400]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	17,0 (14,80)	-12,3 (2,81)	3/0	18,5 (16,97)	-8,7 (8,49)	-3,6 [-21,1; 13,8] 0,6831	-0,190 [-1,103; 0,724]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 24, Tag 1	23/1	11,6 (13,30)	-16,8 (3,19)	2/0	22,2 (31,43)	0,5 (10,80)	-17,3 [-39,2; 4,7] 0,1231	-0,903 [-2,052; 0,245]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	7,1 (11,41)	-14,1 (4,60)	1/0	0,0 (NA)	-4,3 (15,69)	-9,8 [-40,2; 20,6] 0,5255	-0,512 [-2,100; 1,076]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	11,1 (16,67)	-11,1 (4,95)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	9,7 (15,07)	-11,2 (5,15)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	6,7 (14,91)	-17,8 (24,34)	0/0	NA	NA	NA	NA
Schmerz								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	21,9 (23,53)	-4,1 (1,40)	238/0[b]	23,2 (26,80)	-3,2 (1,45)	-0,9 [-4,4; 2,6] 0,6152	-0,045 [-0,221; 0,131]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	18,1 (21,38)	-7,4 (1,42)	226/1[b]	21,1 (25,34)	-4,6 (1,47)	-2,8 [-6,4; 0,8] 0,1318	-0,138 [-0,317; 0,041]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	16,1 (20,22)	-8,9 (1,46)	195/0[b]	18,5 (24,72)	-6,1 (1,54)	-2,8 [-6,6; 1,0] 0,1433	-0,140 [-0,328; 0,048]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	15,0 (19,46)	-9,9 (1,51)	158/5[b]	17,6 (22,01)	-5,8 (1,64)	-4,2 [-8,2; -0,1] 0,0424	-0,207 [-0,407; -0,007]
Zyklus 6, Tag 1	181/2	14,8 (19,37)	-10,4 (1,57)	137/1[b]	14,5 (20,02)	-9,1 (1,76)	-1,3 [-5,6; 3,0] 0,5478	-0,065 [-0,279; 0,148]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	13,0 (18,25)	-12,1 (1,70)	32/1	11,1 (19,84)	-12,0 (3,01)	-0,1 [-6,7; 6,4] 0,9653	-0,007 [-0,333; 0,319]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	11,3 (17,48)	-12,3 (1,92)	17/1	16,7 (26,20)	-9,8 (4,21)	-2,5 [-11,4; 6,4] 0,5824	-0,125 [-0,569; 0,319]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 15, Tag 1	66/2	8,1 (13,66)	-15,2 (2,32)	9/1	5,0 (11,25)	-17,5 (5,68)	2,3 [-9,6; 14,3] 0,7037	0,115 [-0,479; 0,710]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	10,1 (17,35)	-13,7 (2,69)	6/0	13,9 (26,70)	-14,0 (7,41)	0,3 [-15,2; 15,7] 0,9710	0,014 [-0754; 0,782]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	8,3 (13,67)	-15,1 (3,40)	3/0	16,7 (16,67)	-19,8 (10,24)	4,7 [-16,4; 25,9] 0,6604	0,236 [-0,817; 1,289]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	7,6 (10,97)	-15,4 (4,03)	2/0	0,0 (0,00)	-28,9 (13,29)	13,5 [-13,2; 40,3] 0,3211	0,673 [-0,656; 2,002]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	1,5 (5,03)	-16,3 (5,93)	1/0	16,7 (NA)	-10,0 (18,08)	-6,2 [-42,6; 30,2] 0,7379	-0,309 [-2,120; 1,502]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	3,7 (11,11)	-16,0 (6,66)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	4,2 (11,79)	-14,9 (6,85)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	6,7 (14,91)	-10,6 (7,52)	0/0	NA	NA	NA	NA
Übelkeit / Erbrechen								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	5,3 (13,37)	0,4 (0,97)	238/0[b]	10,5 (18,03)	5,1 (1,01)	-47 [-7,1; -2,3] 0,0001	-0,342 [-0,518; -0,165]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	5,5 (14,26)	0,5 (0,99)	226/1[b]	11,9 (17,96)	6,7 (1,02)	-6,2 [-8,7; -3,7] < 0,0001	-0,452 [-0,632; -0,272]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	2,9 (9,14)	-2,0 (1,02)	195/0[b]	10,1 (18,01)	5,8 (1,07)	-7,8 [-10,3; -5,2] < 0,0001	-0,566 [-0,755; -0,377]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	3,5 (11,11)	-1,5 (1,04)	158/5[b]	8,4 (13,90)	5,3 (1,13)	-6,8 [-9,5; -4,1] < 0,0001	-0,498 [-0,697; -0,298]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline** **LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline** **LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI]** **p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 6, Tag 1	181/2	2,2 (8,27)	-2,7 (1,08)	137/1[b]	6,3 (11,95)	3,6 (1,20)	-6,3 [-9,2; -3,4] < 0,0001	-0,461 [-0,672; -0,250]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	1,9 (6,33)	-2,6 (1,16)	32/1	3,5 (10,00)	-0,2 (2,07)	-2,4 [-6,9; 2,0] 0,2840	-0,178 [-0,504; 0,148]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	2,2 (8,85)	-2,2 (1,27)	17/1	5,6 (12,78)	0,2 (2,72)	-2,5 [-8,2; 3,3] 0,4016	-0,179 [-0,599; 0,240]
Zyklus 15, Tag 1	66/2	1,7 (6,53)	-2,0 (1,51)	9/1	6,7 (16,10)	0,4 (3,56)	-2,4 [-9,9; 5,1] 0,5280	-0,176 [-0,722; 0,371]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	3,9 (15,49)	0,3 (1,65)	6/0	2,8 (6,80)	4,5 (4,37)	-4,2 [-13,4; 4,9] 0,3628	-0,308 [-0,974; 0,357]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	0,6 (3,04)	-4,3 (2,29)	3/0	0,0 (0,00)	-5,9 (6,04)	1,6 [-10,5; 13,7] 0,7965	0,115 [-0,764; 0,995]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	0,7 (3,40)	-3,9 (2,41)	2/0	16,7 (23,57)	8,6 (7,25)	-12,5 [-27,0; 2,0] 0,0918	-0,911 [-1,970; 0,149]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	1,5 (5,03)	1,8 (2,82)	1/0	0,0 (NA)	4,7 (8,89)	-2,9 [-21,0; 15,2] 0,7512	-0,211 [-1,527; 1,104]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	0,0 (0,00)	-0,7 (2,83)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	0,0 (0,00)	-1,5 (3,10)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	0,0 (0,00)	NA	0/0	NA	NA	NA	NA
Dyspnoe								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	27,8 (28,29)	0,5 (1,56)	238/0[b]	25,5 (27,29)	-0,7 (1,61)	1,1 [-2,7; 5,0] 0,5562	0,053 [-0,123; 0,229]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 3, Tag 1	238/2	23,3 (25,55)	-3,5 (1,58)	226/1[b]	23,1 (27,37)	-3,2 (1,63)	-0,3 [-4,2; 3,6] 0,8908	-0,013 [-0,192; 0,167]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	20,8 (25,61)	-5,3 (1,62)	195/0[b]	22,2 (27,01)	-3,8 (1,70)	-1,5 [-5,5; 2,6] 0,4796	-0,068 [-0,255; 0,120]
Zyklus 5, Tag 1	200/2	20,0 (25,38)	-5,3 (1,66)	158/5[b]	19,8 (23,02)	-3,8 (1,80)	-1,5 [-5,9; 2,8] 0,4807	-0,071 [-0,269; 0,127]
Zyklus 6, Tag 1	181/2	16,6 (22,61)	-7,8 (1,72)	137/1[b]	20,5 (23,60)	-2,7 (1,91)	-5,1 [-9,6; -0,5] 0,0301	-0,233 [-0,443; -0,022]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	15,0 (21,08)	-8,6 (1,85)	32/1	7,1 (13,84)	-11,8 (3,29)	3,1 [-3,9; 10,2] 0,3847	0,144 [-0,181; 0,470]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	12,0 (18,49)	-10,9 (2,04)	17/1	7,4 (14,26)	-12,6 (4,35)	1,7 [-7,5; 10,9] 0,7193	0,077 [-0,345; 0,500]
Zyklus 15, Tag 1	66/2	12,3 (18,12)	-10,0 (2,41)	9/1	3,3 (10,54)	-16,0 (5,71)	6,0 [-5,9; 18,0] 0,3214	0,278 [-0,272; 0,828]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	11,1 (18,46)	-11,5 (2,73)	6/0	0,0 (0,00)	-16,2 (7,54)	4,7 [-10,9; 20,3] 0,5558	0,215 [-0,502; 0,933]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	8,9 (14,99)	-13,4 (3,35)	3/0	11,1 (19,25)	-12,0 (10,18)	-1,4 [-22,4; 19,6] 0,8955	-0,065 [-1,029; 0,900]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	15,3 (24,04)	-6,7 (3,62)	2/0	0,0 (0,00)	-16,3 (11,92)	9,6 [-14,9; 34,1] 0,4402	0,441 [-0,682; 1,564]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	9,1 (15,57)	-8,8 (5,09)	1/0	0,0 (NA)	-11,4 (17,13)	2,6 [-32,6; 37,8] 0,8842	0,119 [-1,493; 1,732]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	3,7 (11,11)	-15,1 (5,63)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	4,2 (11,79)	-13,9 (5,93)	0/0	NA	NA	NA	NA

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 36, Tag 1	5/0	0,0 (0,00)	-14,7 (7,11)	0/0	NA	NA	NA	NA
Schlaflosigkeit								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	21,5 (27,63)	-1,5 (1,57)	238/0[b]	23,9 (27,91)	0,5 (1,63)	-2,0 [-5,9; 1,9] 0,3202	-0,089 [-0,265; 0,087]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	20,3 (26,51)	-2,1 (1,60)	226/1[b]	21,3 (24,53)	-1,7 (1,65)	-0,4 [-4,4; 3,6] 0,8461	-0,018 [-0,198; 0,162]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	18,3 (27,04)	-3,5 (1,64)	195/0[b]	20,2 (26,06)	-2,4 (1,73)	-1,1 [-5,3; 3,1] 0,6036	-0,050 [-0,238; 0,138]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	15,8 (25,36)	-5,7 (1,69)	158/5[b]	18,2 (23,77)	-3,1 (1,83)	-2,6 [-7,0; 1,9] 0,2592	-0,115 [-0,315; 0,085]
Zyklus 6, Tag 1	181/2	14,6 (22,24)	-7,0 (1,75)	137/1[b]	14,5 (23,12)	-6,4 (1,95)	-0,6 [-5,3; 4,1] 0,8136	-0,026 [-0,238; 0,187]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	12,7 (19,64)	-8,6 (1,89)	32/1	10,1 (15,56)	-6,5 (3,41)	-2,1 [-9,4; 5,3] 0,5777	-0,094 [-0,425; 0,237]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	9,0 (18,00)	-11,8 (2,12)	17/1	11,1 (19,80)	-7,3 (4,65)	-4,6 [-14,4; 5,3] 0,3634	-0,205 [-0,647; 0,237]
Zyklus 15, Tag 1	66/2	6,9 (15,83)	-12,9 (2,55)	9/1	3,3 (10,54)	-13,5 (6,22)	0,6 [-12,5; 13,6] 0,9335	0,025 [-0,563; 0,613]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	7,2 (16,75)	-13,1 (2,93)	6/0	11,1 (27,22)	-4,4 (8,09)	-8,7 [-25,6; 8,2] 0,3116	-0,392 [-1,152; 0,368]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	11,1 (20,22)	-8,8 (3,63)	3/0	22,2 (38,49)	-6,7 (11,06)	-2,1 [-25,0; 20,9) 0,8604	-0,093 [-1,127; 0,942]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 24, Tag 1	23/1	6,9 (16,97)	-12,7 (3,89)	2/0	33,3 (47,14)	-9,4 (12,82)	-3,4 [-30,0; 23,3] 0,8033	-0,151 [-1,347; 1,045]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	6,1 (20,10)	-11,4 (5,38)	1/0	0,0 (NA)	-13,1 (17,68)	1,7 [-34,4; 37,9] 0,9241	0,079 [-1,544; 1,701]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	11,1 (23,57)	-7,5 (5,97)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	0,0 (0,00)	-12,6 (6,21)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	0,0 (0,00)	-8,8 (8,01)	0/0	NA	NA	NA	NA
Appetitverlust								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	18,9 (26,05)	-0,7 (1,54)	238/0[b]	23,0 (27,47)	2,6 (1,60)	-3,3 [-7,2; 0,5] 0,0899	-0,152 [-0,328; 0,024]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	15,1 (23,77)	-4,2 (1,57)	226/1[b]	22,6 (26,56)	2,5 (1,62)	-6,7 [-10,6; -2,8] 0,0009	-0,306 [-0,486; -0,126]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	9,0 (17,07)	-10,0 (1,61)	195/0[b]	21,0 (25,93)	2,4 (1,70)	-12,4 [-16,6; -8,3] < 0,0001	-0,570 [-0,759; -0,381]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	10,6 (20,73)	-8,4 (1,66)	158/5[b]	18,0 (24,36)	1,1 (1,80)	-9,5 [-13,9; -5,1] < 0,0001	-0,436 [-0,636; -0236]
Zyklus 6, Tag 1	181/2	7,3 (17,69)	-11,3 (1,72)	137/1[b]	16,7 (24,25)	-0,3 (1,93)	-11,0 [-15,7; -6,4] < 0,0001	-0,505 [-0,718; -0,291]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	9,3 (19,81)	-8,7 (1,87)	32/1	8,1 (16,73)	-9,2 (3,41)	0,5 [-6,8; 7,9] 0,8917	0,023 [-0,313; 0,360]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	7,1 (15,82)	-9,9 (2,10)	17/1	14,8 (28,52)	-4,2 (4,62)	-5,7 [-15,5; 4,1] 0,2522	-0,261 [-0,707; 0,186]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 15, Tag 1	66/2	7,8 (21,64)	-9,0 (2,50)	9/1	6,7 (14,05)	-8,8 (6,06)	-0,2 [-12,9; 12,5] 0,9739	-0,010 [-0,592; 0,573]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	10,5 (27,07)	-7,4 (2,38)	6/0	5,6 (13,61)	1,1 (7,94)	-8,5 [-25,0; 8,0] 0,3131	-0,388 [-1,144; 0,367]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	4,4 (14,47)	-11,8 (3,51)	3/0	11,1 (19,25)	-3,2 (10,94)	-8,6 [-31,1; 13,8] 0,4508	-0,395 [-1,422; 0,633]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	4,2 (14,95)	-11,5 (3,94)	2/0	33,3 (47,14)	11,5 (13,46)	-23,0 [-50,5; 4,5] 0,1011	-1,051 [-2,309; 0,206]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	3,0 (10,05)	-12,7 (5,47)	1/0	0,0 (NA)	0,6 (18,46)	-13,3 [-51,1; 24,6] 0,4901	-0,607 [-2,337; 1,122]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	3,7 (11,11)	-11,7 (6,18)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	0,0 (0,00)	-10,1 (6,54)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	0,0 (0,00)	-8,5 (7,87)	0/0	NA	NA	NA	NA
Obstipation								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	11,2 (20,94)	1,1 (1,30)	237/0[c]	16,9 (28,06)	5,4 (1,36)	-4,3 [-7,6; -1,0] 0,0117	-0,227 [-0,403; -0,051]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	8,9 (18,66)	-1,0 (1,33)	226/1[b]	16,3 (26,86)	5,0 (1,38)	-6,1 [-9,5; -2,7] 0,0005	-0,322 [-0,502; -0,142]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	8,1 (17,23)	-1,9 (1,37)	195/0[b]	13,7 (24,07)	3,5 (1,45)	-5,4 [-9,0; -1,8] 0,0030	-0,287 [-0,477; -0,098]
Zyklus 5, Tag 1	200/2	8,1 (18,38)	-1,8 (1,42)	158/5[b]	12,5 (23,45)	3,1 (1,55)	-5,0 [-8,8; -1,2] 0,0105	-0,264 [-0,465; -0,062]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 6, Tag 1	181/2	6,9 (16,03)	-3,0 (1,48)	137/1[b]	8,2 (17,00)	-1,5 (1,67)	-1,5 [-5,6; 2,6] 0,4719	-0,079 [-0,295; 0,137]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	6,1 (15,12)	-3,9 (1,61)	32/1	15,2 (23,70)	4,5 (2,94)	-8,4 [-14,8; -2,0] 0,0104	-0,444 [-0,783; -0,104]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	4,9 (14,28)	-4,2 (1,83)	17/1	14,8 (28,52)	3,6 (4,08)	-7,8 [-16,4; 0,9] 0,0786	-0,411 [-0,869; 0,047]
Zyklus 15, Tag 1	66/2	2,9 (9,52)	-6,0 (2,22)	9/1	6,7 (14,05)	-2,4 (5,50)	-3,6 [-15,2; 7,9] 0,5372	-0,192 [-0,802; 0,418]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	5,2 (15,45)	-4,1 (2,57)	6/0	0,0 (0,00)	-7,2 (7,21)	3,1 [-11,9; 18,0] 0,6890	0,161 [-0,629; 0,952]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	4,4 (11,52)	-5,6 (3,24)	3/0	0,0 (0,00)	-12,2 (10,02)	6,6 [-14,0; 27,3] 0,5302	0,350 [-0,743; 1,443]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	5,6 (16,05)	-5,3 (3,71)	2/0	0,0 (0,00)	-14,8 (12,54)	9,5 [-16,2; 35,1] 0,4696	0,501 [-0,857; 1,859]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	3,0 (10,05)	-6,3 (5,19)	1/0	0,0 (NA)	-15,8 (17,33)	9,5 [-26,0; 45,1] 0,5990	0,504 [-1,376; 2,385]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	3,7 (11,11)	-6,1 (6,03)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	0,0 (0,00)	-6,8 (6,40)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	0,0 (0,00)	-4,8 (7,68)	0/0	NA	NA	NA	NA
Diarrhoe								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	5,4 (15,97)	-0,1 (0,82)	238/0[b]	4,8 (14,55)	-0,1 (0,85)	0,1 [-2,0; 2,2] 0,9465	0,006 [-0,170; 0,182]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 3, Tag 1	238/2[d]	3,9 (12,34)	-1,3 (0,84)	226/1[b]	5,0 (14,86)	0,2 (0,87)	-1,5 [-3,6; 0,7] 0,1890	-0,122 [-0,304; 0,060]
Zyklus 4, Tag 1	221/0[d]	3,2 (10,30)	-1,8 (0,87)	195/0[b]	3,8 (10,57)	-1,2 (0,92)	-0,7 [-2,9; 1,6] 0,5770	-0,055 [-0,247; 0,138]
Zyklus 5, Tag 1	201/1[d]	2,8 (9,86)	-2,4 (0,90)	158/5[b]	1,8 (7,64)	-2,9 (0,99)	0,5 [-2,0; 2,9] 0,6919	0,042 [-0,164; 0,247]
Zyklus 6, Tag 1	181/2[d]	1,8 (8,36)	-3,6 (0,93)	137/1[b]	3,6 (12,53)	-1,0 (1,04)	-2,7 [-5,2; -0,1] 0,0432	-0,223 [-0,439; -0,007]
Zyklus 9, Tag 1	147/0[d]	3,9 (10,70)	-1,4 (1,02)	32/1	3,0 (9,73)	-1,8 (1,96)	0,3 [-3,9; 4,6] 0,8787	0,028 [-0,327; 0,382]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	3,1 (10,72)	-2,2 (1,17)	17/1	0,0 (0,00)	-4,8 (2,67)	2,6 [-3,1; 8,2] 0,3754	0,214 [-0,260; 0,689]
Zyklus 15, Tag 1	66/2	1,5 (6,90)	-3,6 (1,43)	9/1	0,0 (0,00)	-4,2 (3,54)	0,6 [-6,9; 8,0] 0,8796	0,048 [-0,578; 0,674]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	7,2 (19,22)	0,1 (1,62)	6/0	5,6 (13,61)	4,8 (4,51)	-4,7 [-14,1; 4,7] 0,3271	-0,395 [-1,187; 0,396]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	3,3 (10,17)	-1,1 (2,01)	3/0	0,0 (0,00)	-7,1 (6,19)	5,9 [-6,9; 18,7] 0,3615	0,499 [-0,574; 1,571]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	0,0 (0,00)	-4,2 (2,09)	2/0	0,0 (0,00)	-3,8 (6,97)	-0,3 [-14,8; 14,1] 0,9624	-0,029 [-1,235; 1,178]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	0,0 (0,00)	-5,4 (2,78)	1/0	0,0 (NA)	-1,3 (8,83)	-4,2 [-22,6; 14,3] 0,6554	-0,348 [-1,888; 1,191]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	0,0 (0,00)	-5,4 (2,99)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	0,0 (0,00)	-3,1 (3,24)	0/0	NA	NA	NA	NA

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 36, Tag 1	5/0	0,0 (0,00)	-4,8 (4,31)	0/0	NA	NA	NA	NA
Finanzielle Probleme								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	19,9 (26,76)	-0,5 (1,58)	238/0[b]	25,5 (31,29)	2,6 (1,66)	-3,2 [-7,0; 0,7] 0,1053	-0,145 [-0,322; 0,031]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	19,2 (25,57)	-0,4 (1,61)	226/1[b]	22,8 (29,18)	1,1 (1,67)	-1,5 [-5,5; 2,4] 0,4413	-0,070 [-0,250; 0,109]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	17,9 (23,67)	-1,8 (1,64)	195/0[b]	24,1 (29,02)	2,8 (1,74)	-4,5 [-8,6; -0,5] 0,0291	-0,208 [-0,395; -0,021]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	18,0 (24,68)	-1,4 (1,68)	158/5[b]	20,9 (27,49)	-0,5 (1,82)	-1,0 [-5,2; 3,3] 0,6622	-0,044 [-0,240; 0,153]
Zyklus 6, Tag 1	181/2	17,1 (24,92)	-2,2 (1,72)	137/1[b]	20,3 (26,54)	-0,1 (1,90)	-2,1 [-6,5; 2,4] 0,3667	-0,094 [-0,299; 0,110]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	15,4 (23,82)	-3,7 (1,83)	32/1	11,1 (18,00)	-5,4 (3,10)	1,8 [-4,9; 8,4] 0,6052	0,081 [-0,225; 0,386]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	13,3 (22,76)	-2,2 (2,02)	17/1	24,1 (29,83)	6,3 (4,12)	-8,5 [-17,2; 0,2] 0,0547	-0,391 [-0,790; 0,008]
Zyklus 15, Tag 1	66/2	9,3 (16,13)	-6,3 (2,30)	9/1	10,0 (16,10)	-6,9 (5,10)	0,6 [-10,1; 11,3] 0,9146	0,027 [-0,463; 0,517]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	9,8 (16,73)	-6,1 (2,52)	6/0	27,8 (13,61)	6,8 (6,37)	-12,9 [-26,2; 0,3] 0,0559	-0,592 [-1,199; 0,015]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	13,3 (18,77)	-5,9 (2,90)	3/0	22,2 (19,25)	-6,2 (8,26)	0,3 [-16,8; 17,5] 0,9681	0,016 [-0,768; 0,800]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 24, Tag 1	23/1	11,1 (18,82)	-5,5 (3,06)	2/0	33,3 (0,00)	5,0 (9,92)	-10,4 [-30,8; 10,0] 0,3154	-0,474 [-1,406; 0,457]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	3,0 (10,05)	-15,9 (4,44)	1/0	33,3 (NA)	5,4 (13,40)	-21,3 [-49,5; 6,9] 0,1381	-0,971 [-2,258; 0,317]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	3,7 (11,11)	-16,0 (4,73)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	12,5 (17,25)	-2,7 (4,90)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	6,7 (14,91)	-12,7 (6,96)	0/0	NA	NA	NA	NA

Die Analysen basieren auf einem MMRM; imputiert wurde mittels LOCF.

a: KI mit zugehörigem p-Wert basiert auf dem Behandlungsunterschied (Cemiplimab vs. CTx) der LS-MWD unter Verwendung des MMRM-Modells mit Behandlungsarm und Baseline-Wert, Histologie- und geografische Region-Strata, Visite, Behandlung zur Visite, Baseline-Wert zur Visite als feste Faktoren
b: Änderungen von Zyklus 2 bis Zyklus 6 für 237/0, 225/1, 194/0, 157/5 bzw. 136/1 Patienten verfügbar.
c: Änderung zu Zyklus 2 für 236/0 Patienten verfügbar.
d: Änderungen von Zyklus 3 bis Zyklus 9 für 237/2, 220/0, 200/1, 180/2 bzw. 146/0 Patienten verfügbar.

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz *(least square-mean value difference*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (*mixed model for repeated measures*); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; NA: Nicht zutreffend (*not applicable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SE: Standardfehler (*standard error*); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges‘ g; StD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 zeigten die mittels MMRM-Analysen berechneten Veränderungen des EORTC QLQ-C30 zu den einzelnen Zyklen gegenüber Baseline für die Symptome „Übelkeit / Erbrechen“, „Appetitverlust“ und „Obstipation“ bis Zyklus 6 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten von Cemiplimab. Für „Erschöpfung / Fatigue“ fielen die Unterschiede bis Zyklus 12 und zusätzlich zu Zyklus 18 statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus. Für „Schlaflosigkeit“ traten keine und für die übrigen Symptome nur vereinzelt statistisch signifikante/n Unterschiede zugunsten von Cemiplimab auf. Nach Zyklus 18 wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen registriert (Tabelle 4-38). Die Ergebnisse werden auch durch die weiter unten dargestellten Time-to-Event-Analysen gestützt.

Die zugehörigen Longitudinalplots sind in Abbildung 4-6, Abbildung 4-7, Abbildung 4-8, Abbildung 4-9, Abbildung 4-10, Abbildung 4-11, Abbildung 4-12, Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14 dargestellt.

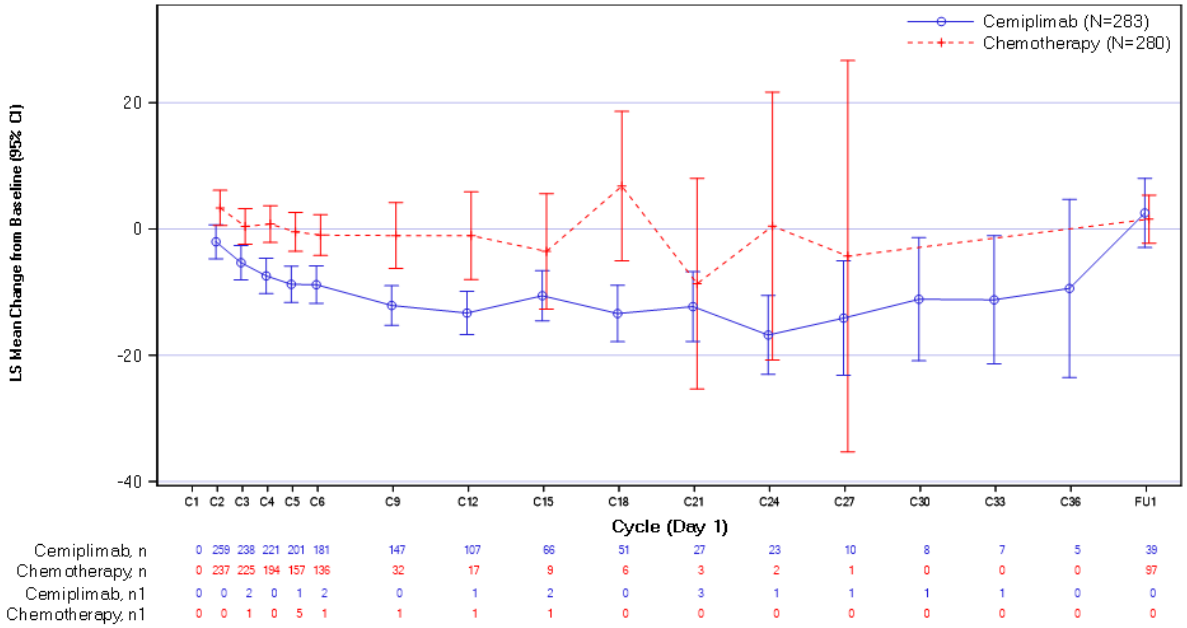


Abbildung 4-6: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

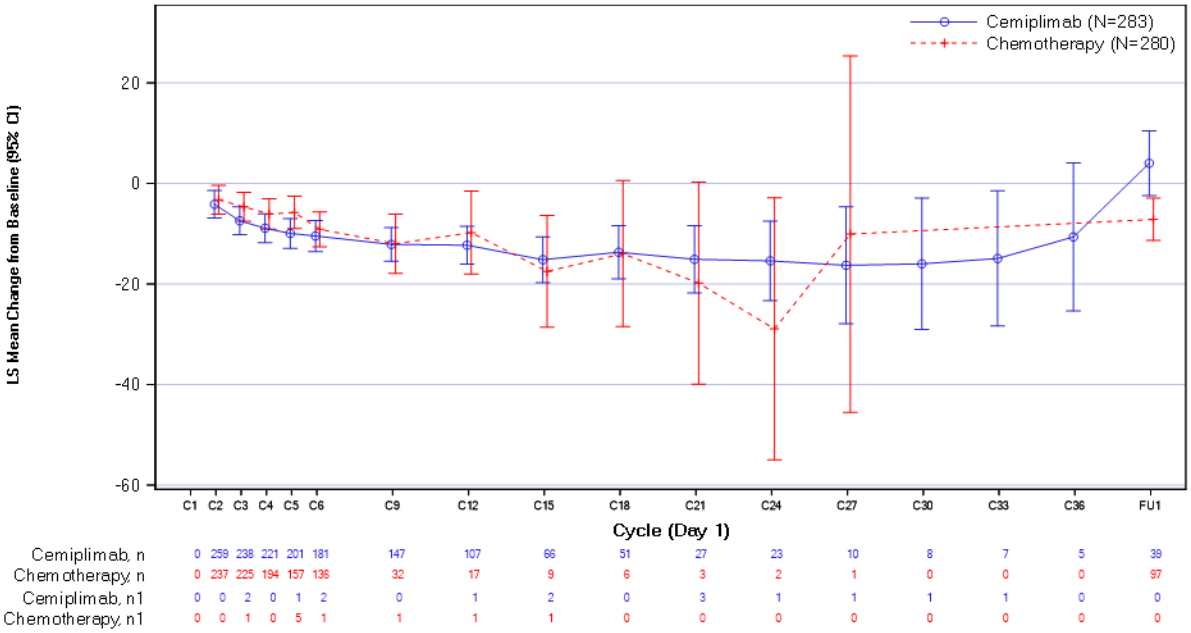


Abbildung 4-7: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

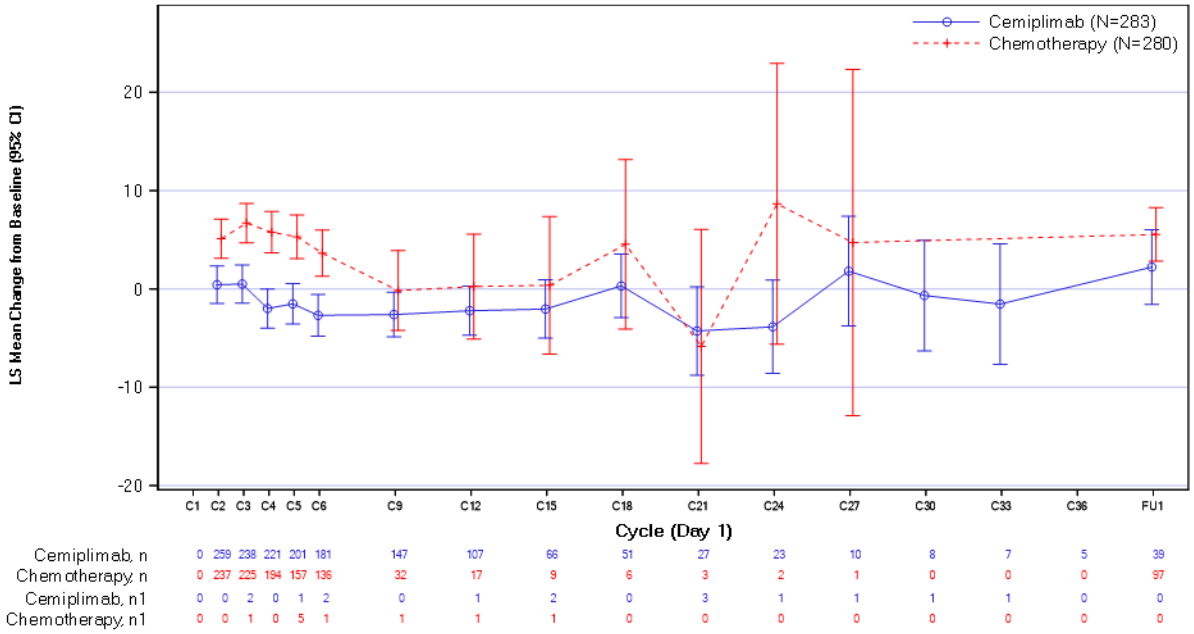


Abbildung 4-8: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Übelkeit / Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

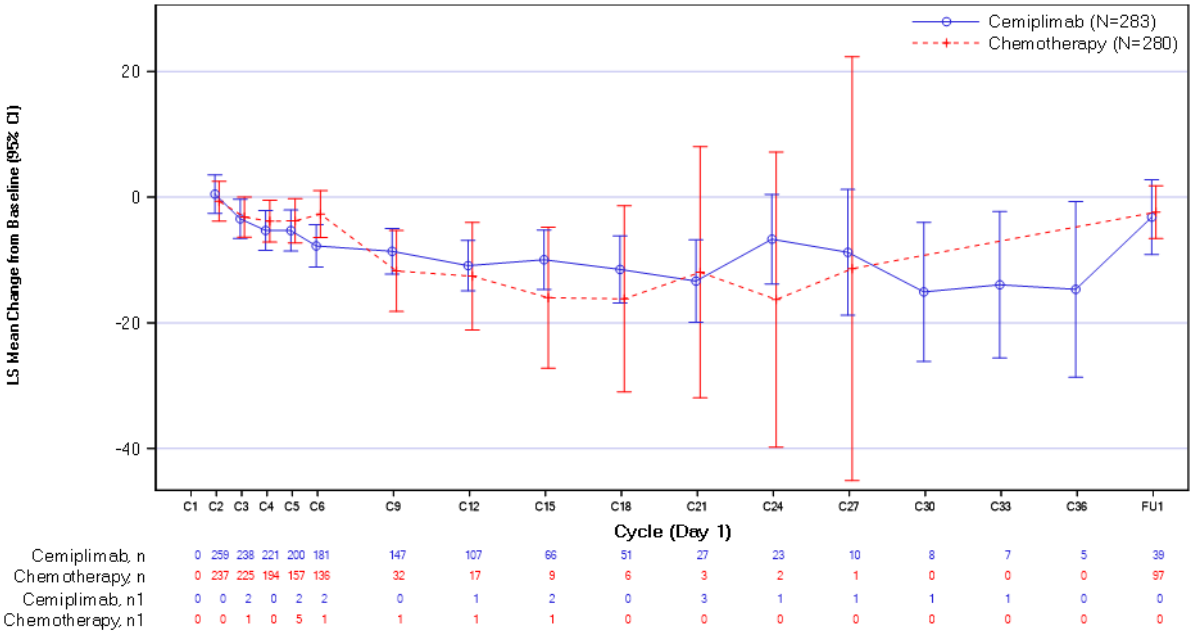


Abbildung 4-9: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

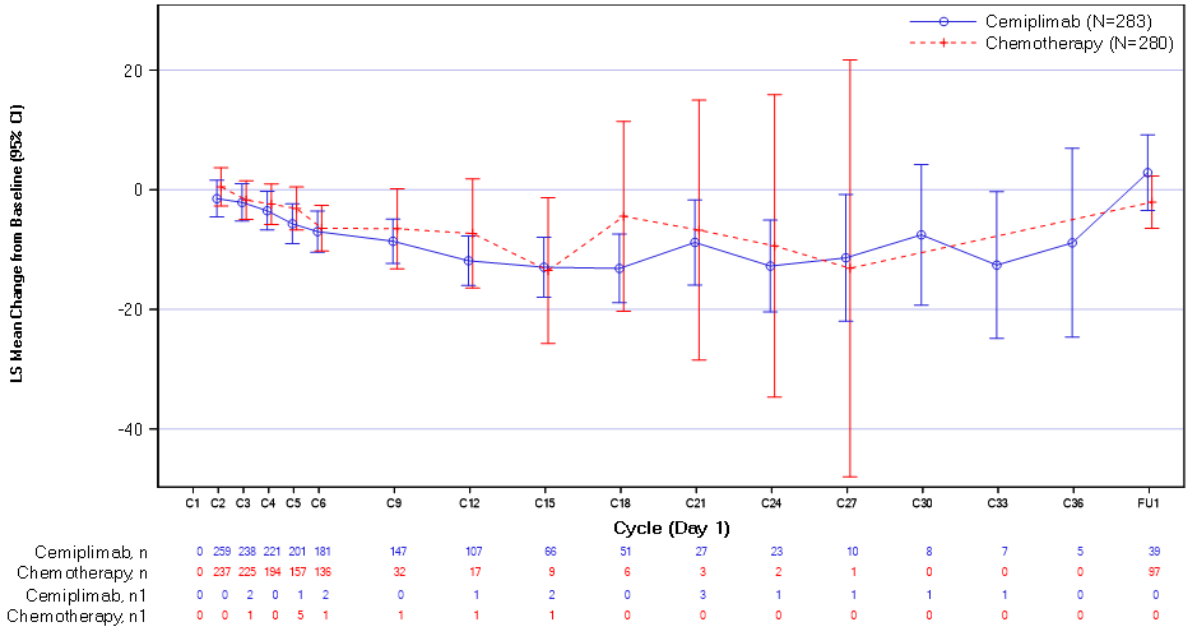


Abbildung 4-10: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

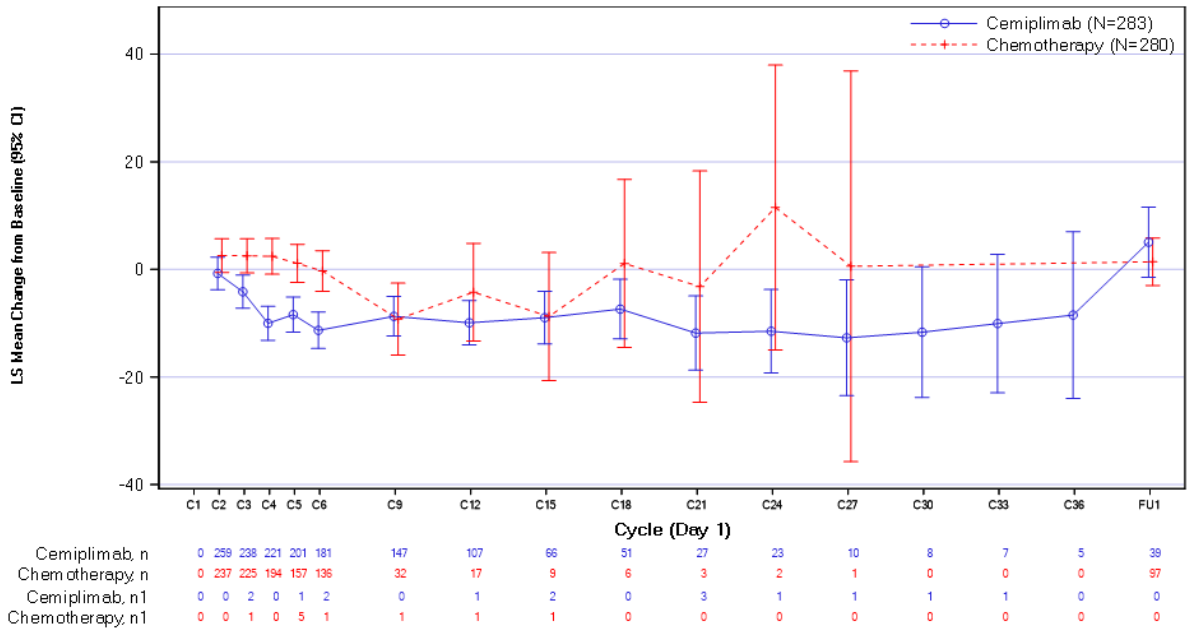


Abbildung 4-11: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

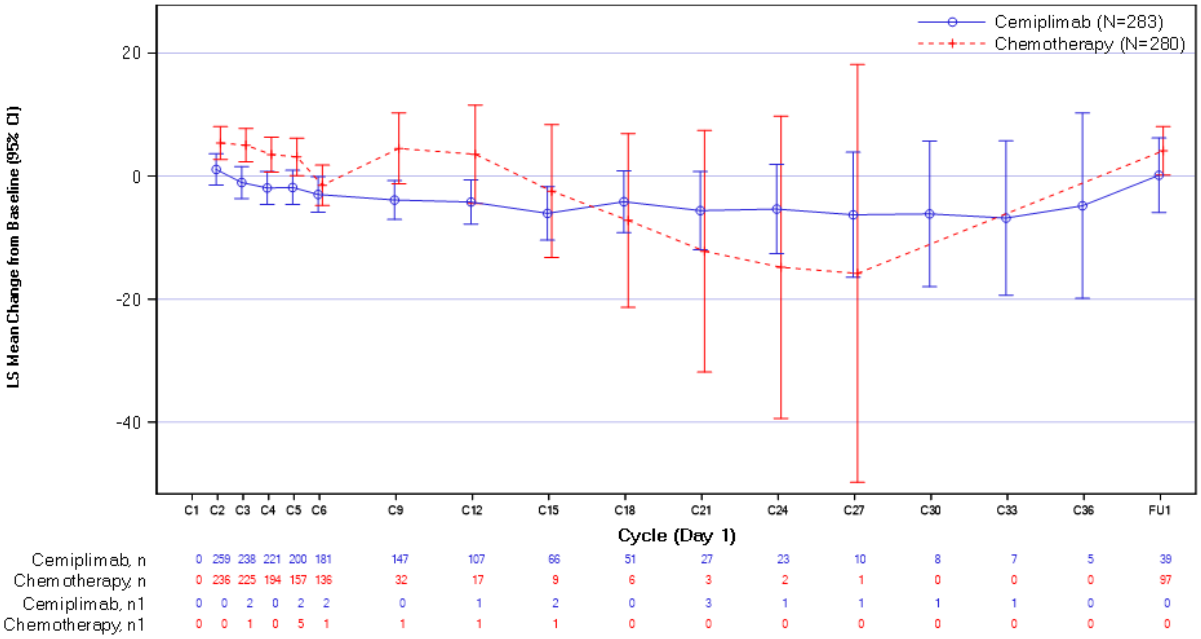


Abbildung 4-12: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

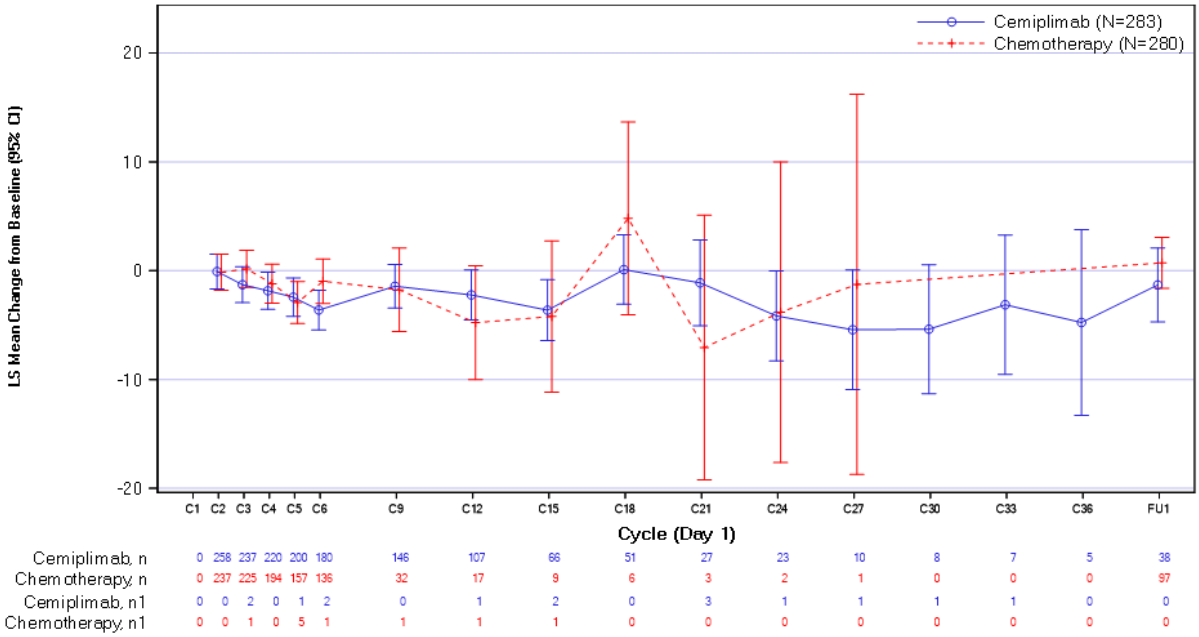


Abbildung 4-13: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

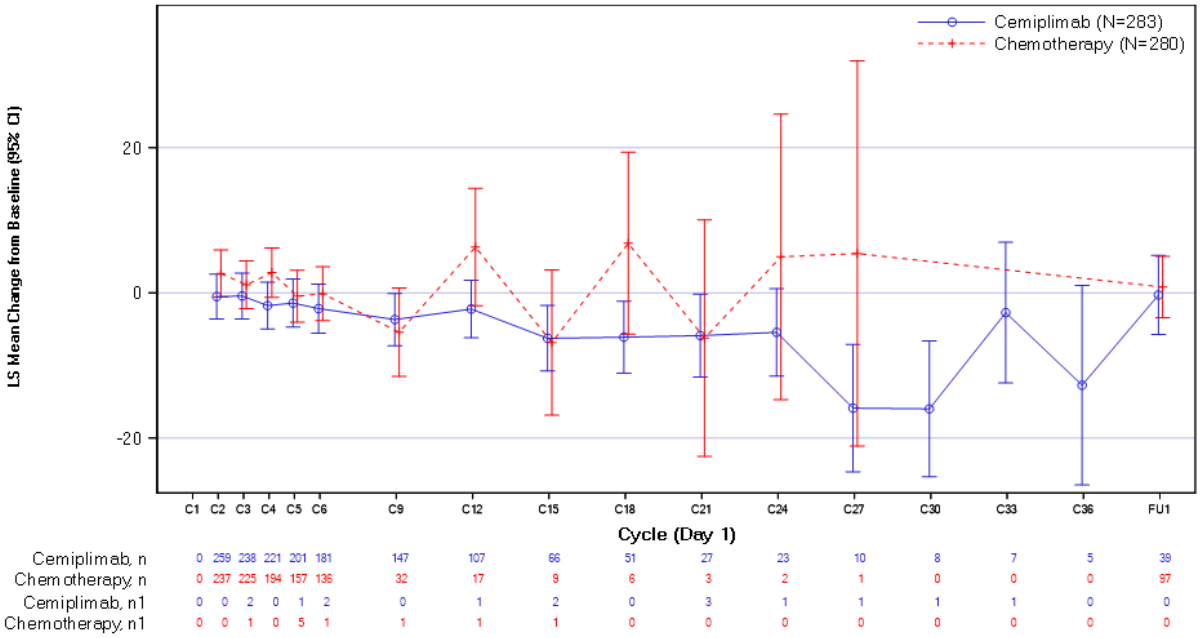


Abbildung 4-14: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Cemiplimab				**CTx**				**Cemiplimab vs. CTx**	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Erschöpfung / Fatigue									
283	124 (43,8)	159 (56,2)	6,31 [3,22; NC]	280	144 (51,4)	136 (48,6)	2,63 [1,84; 3,29]	0,660 [0,516; 0,843]	0,0009
Schmerz									
283	101 (35,7)	182 (64,3)	13,14 [11,83; 26,51]	280	100 (35,7)	180 (64,3)	5,36 [3,42; NC]	0,746 [0,561; 0,993]	0,0445

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Übelkeit / Erbrechen									
283	79 (27,9)	204 (72,1)	NC [13,83; NC]	280	121 (43,2)	159 (56,8)	3,02 [2,23; NC]	0,458 [0,343; 0,613]	< 0,0001
Dyspnoe									
283	81 (28,6)	202 (71,4)	NC [16,10; NC]	280	79 (28,2)	201 (71,8)	NC [4,83; NC]	0,837 [0,611; 1,147]	0,2674
Schlaflosigkeit									
238	93 (32,9)	190 (67,1)	20,30 [16,10; NC]	280	85 (30,4)	195 (69,6)	7,95 [4,99; NC]	0,875 [0,648; 1,181]	0,3823
Appetitverlust									
283	88 (31,1)	195 (68,9)	16,00 [13,14; NC]	280	107 (38,2)	173 (61,8)	4,34 [2,79; NC]	0,573 [0,428; 0,768]	0,0002
Obstipation									
283	69 (24,4)	214 (75,6)	NC [NC; NC]	280	81 (28,9)	199 (71,1)	NC [6,24; NC]	0,658 [0,475; 0,912]	0,0120
Diarrhoe									
283	67 (23,7)	216 (76,3)	NC [14,36; NC]	280	56 (20,0)	224 (80,0)	13,24 [13,24; NC]	0,900 [0,624; 1,298]	0,5738
Finanzielle Probleme									
283	84 (29,7)	199 (70,3)	NC [10,28; NC]	280	76 (27,1)	204 (72,9)	NC [7,95; NC]	0,830 [0,603; 1,142]	0,2518

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Cox-Proportional-Hazard Modell, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) anhand IWRS (Cemiplimab vs. CTx).
CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 wurde der Median der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline anhand des EORTCQLQ-C30 im Cemiplimab-

Arm nach 6,31 Monaten für das Symptom „Erschöpfung / Fatigue“ erfasst. Für alle übrigen Symptome betrug die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte mehr als 10 Monate oder wurde bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Im CTx-Arm wurden die Mediane bis zum Datenschnitt 01. März 2020 lediglich für die Symptome „Dyspnoe“, „Obstipation“ und „Finanzielle Probleme“ nicht erreicht. Bei den übrigen Symptomen kam es größtenteils deutlich früher zu einer Verschlechterung um 10 Punkte als im Cemiplimab-Arm. Die Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen fielen für die Symptome „Erschöpfung / Fatigue, „Schmerz“, „Übelkeit / Erbrechen“, „Appetitverlust“ und „Obstipation“ statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus (Tabelle 4-39).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-15, Abbildung 4-16, Abbildung 4-17, Abbildung 4-18, Abbildung 4-19, Abbildung 4-20, Abbildung 4-21, Abbildung 4-22 und Abbildung 4-23 dargestellt.

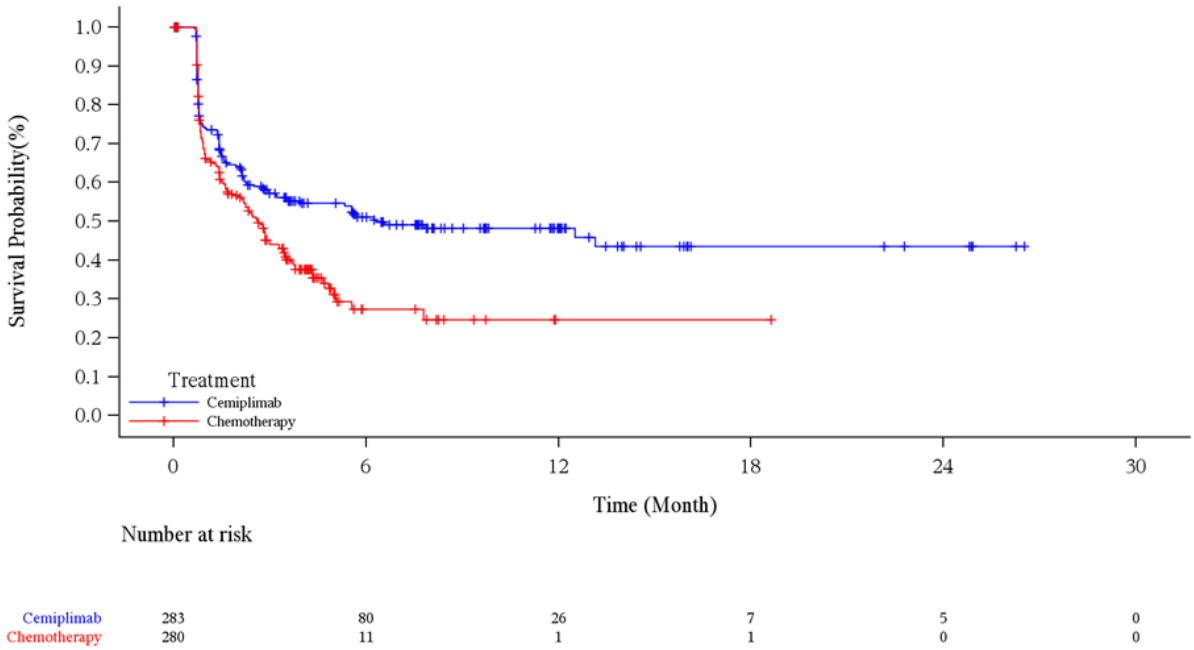


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

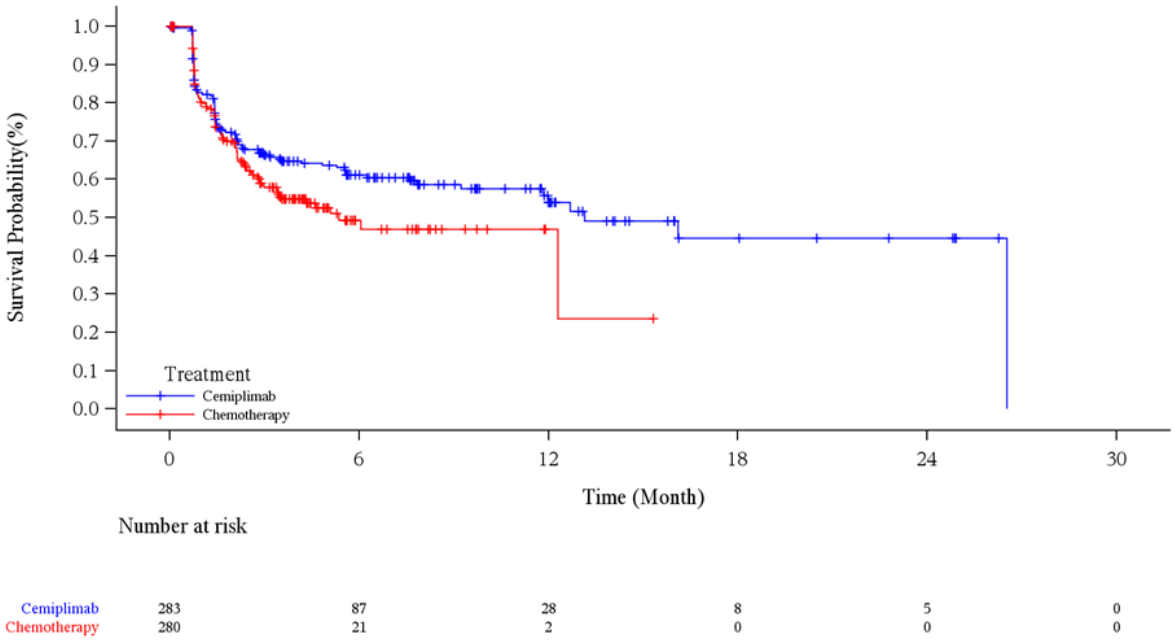


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Schmerz) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

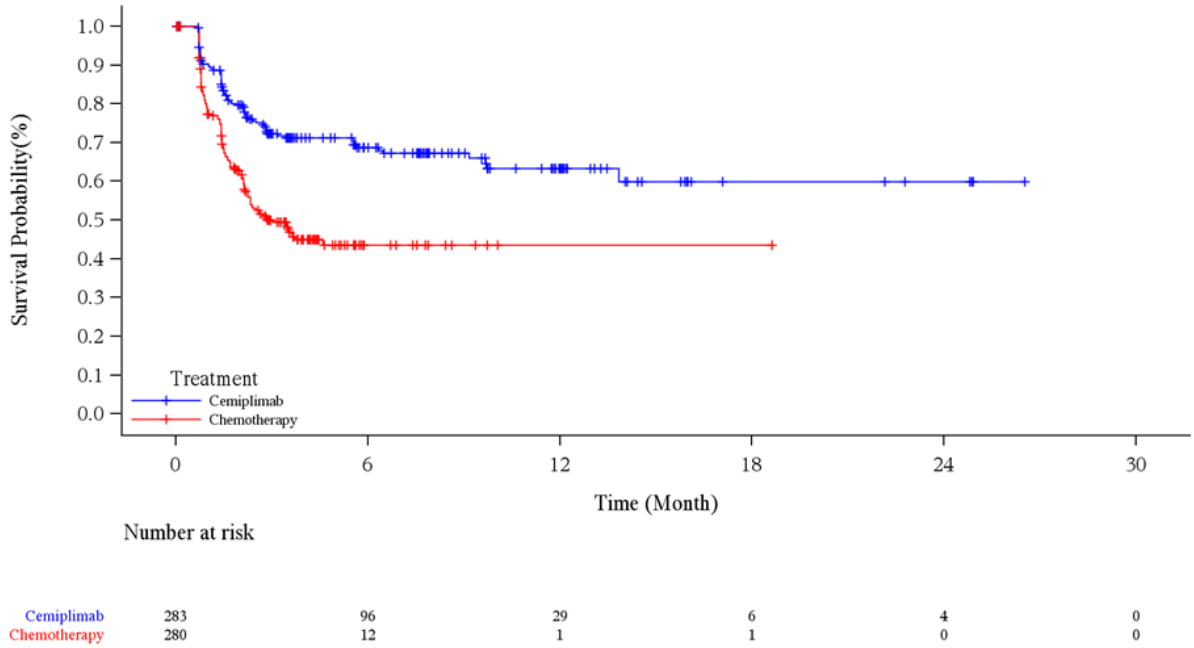


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Übelkeit / Erbrechen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

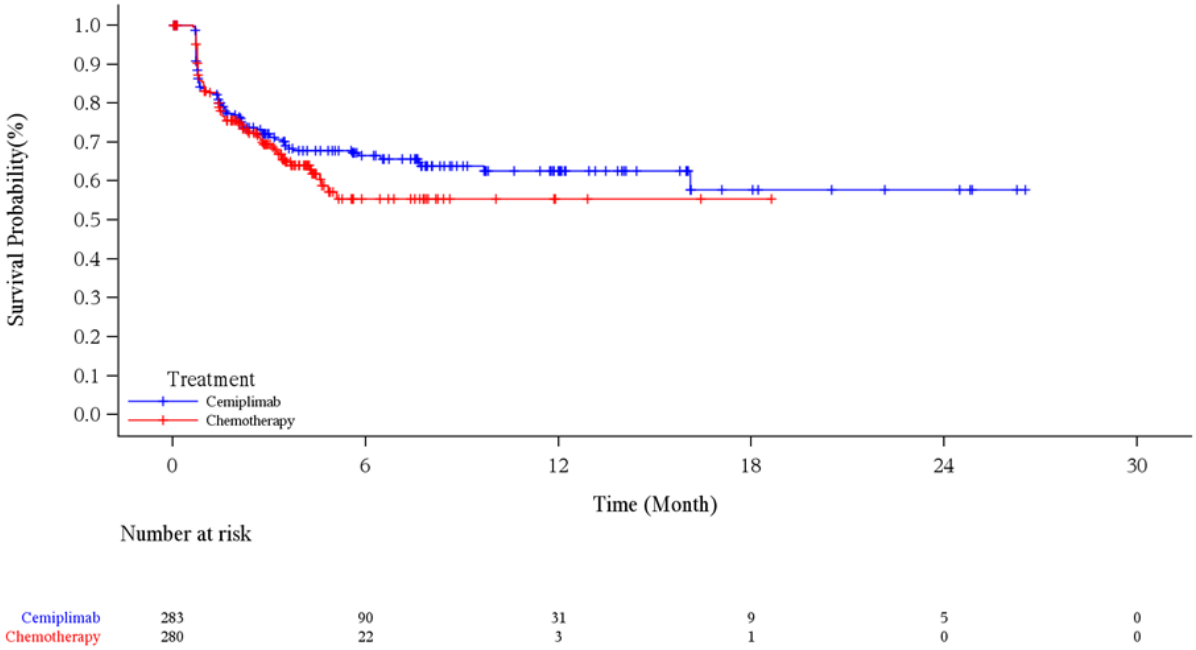


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

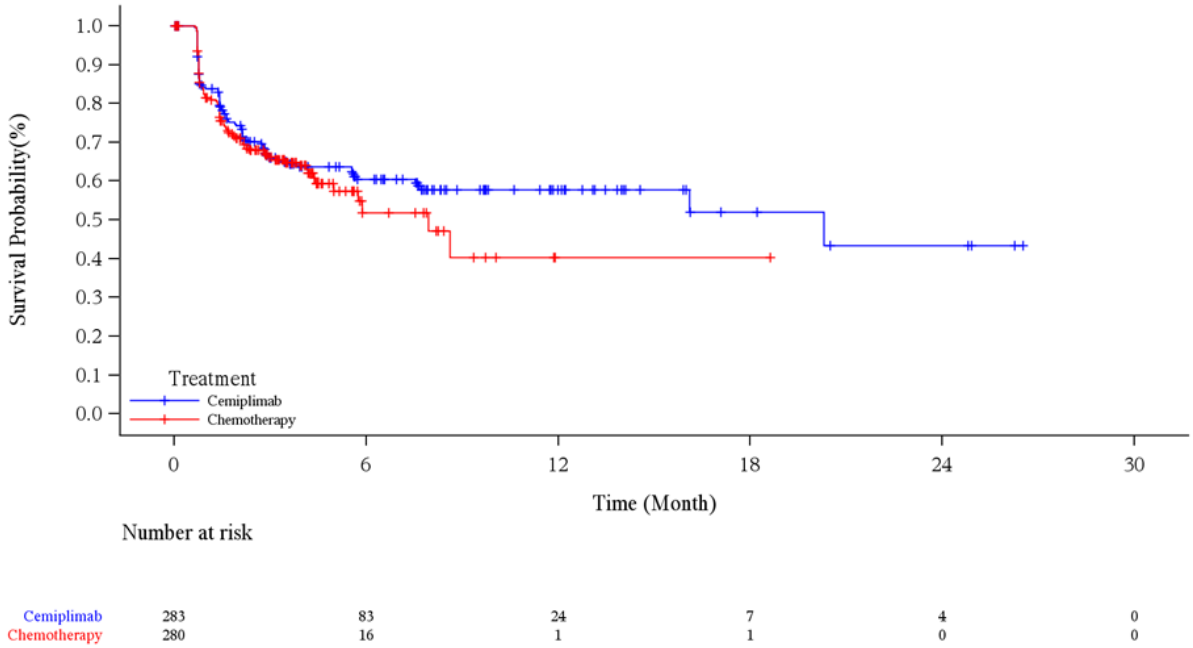


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

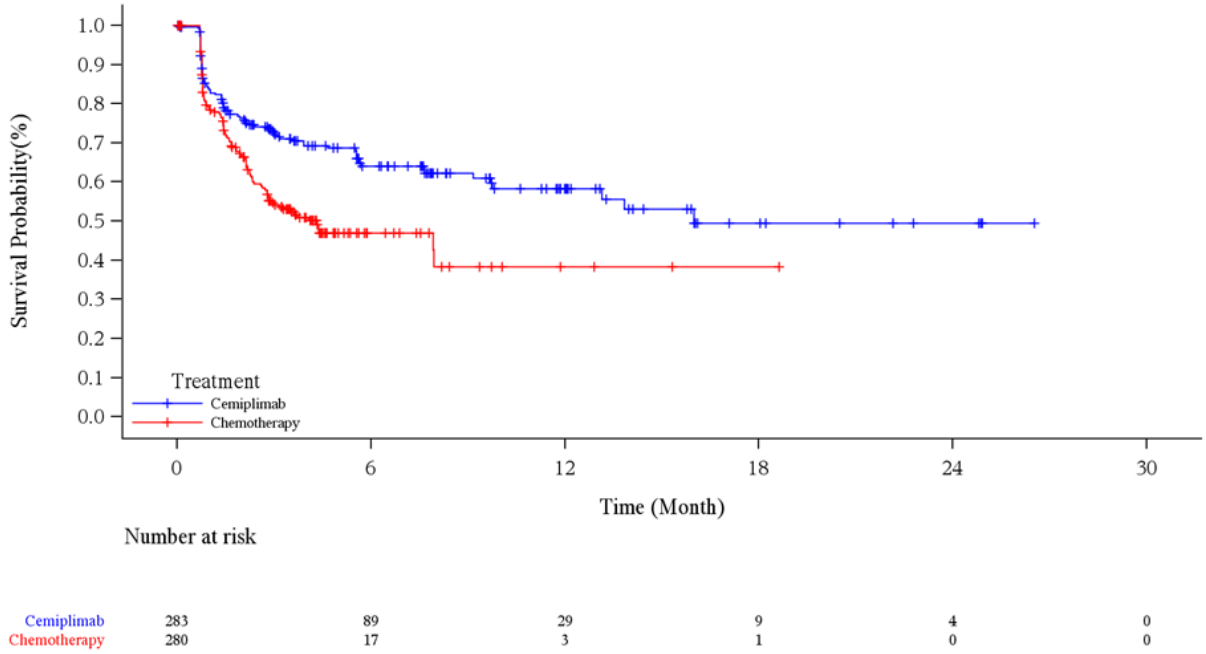


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

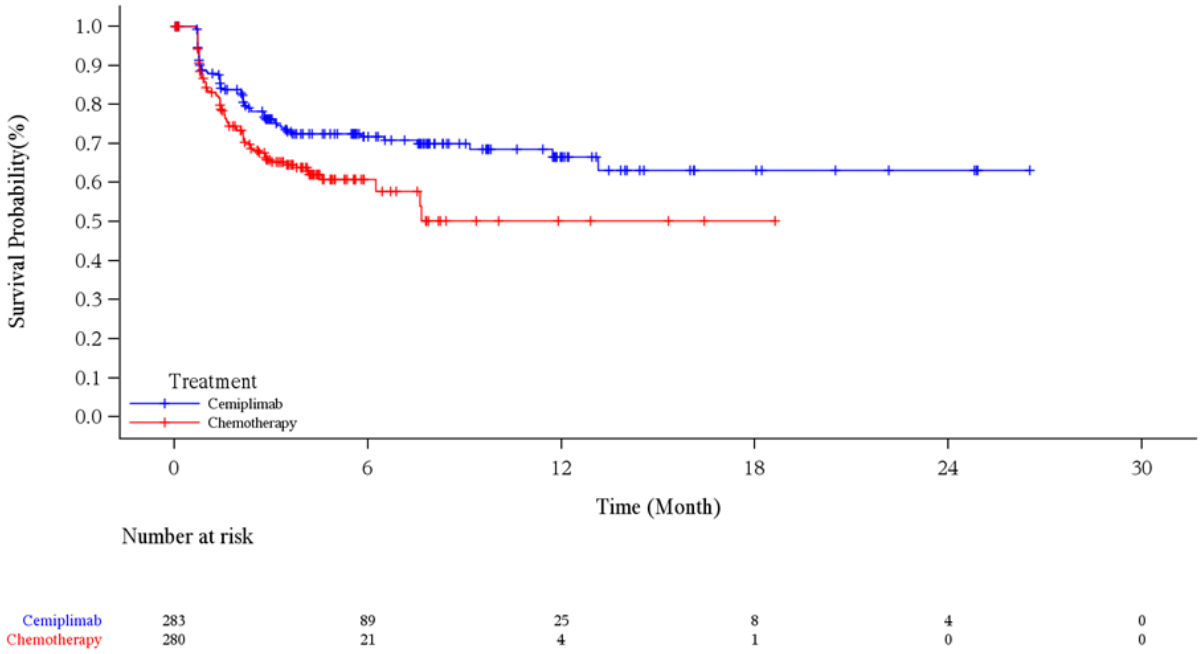


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Obstipation) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

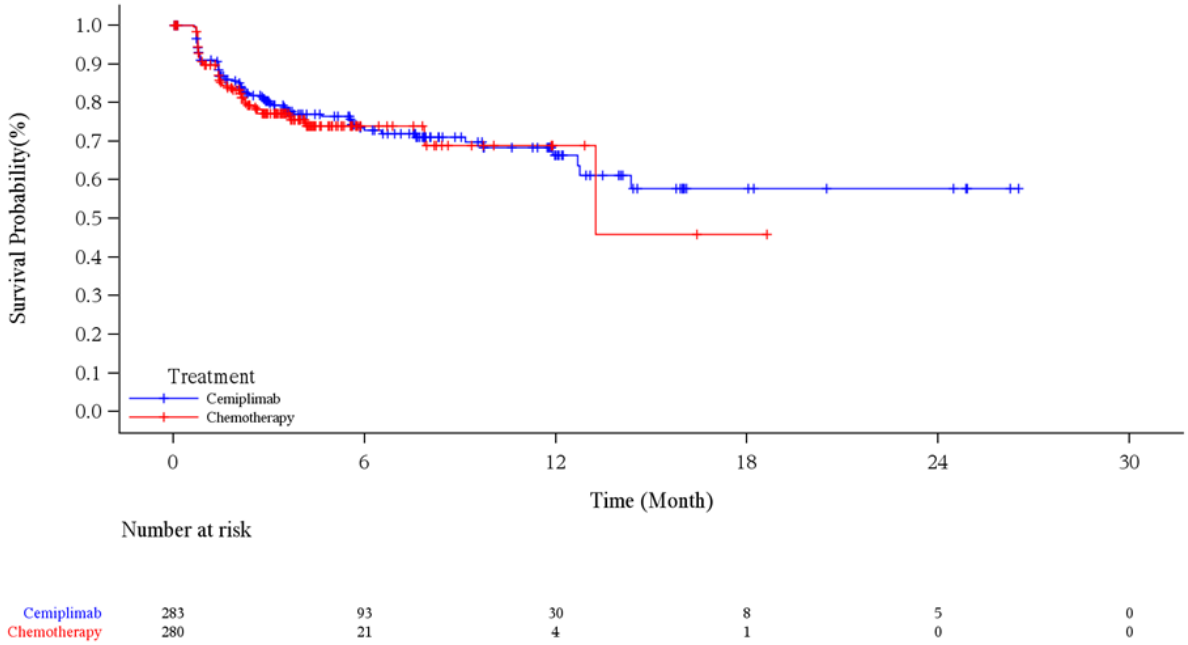


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

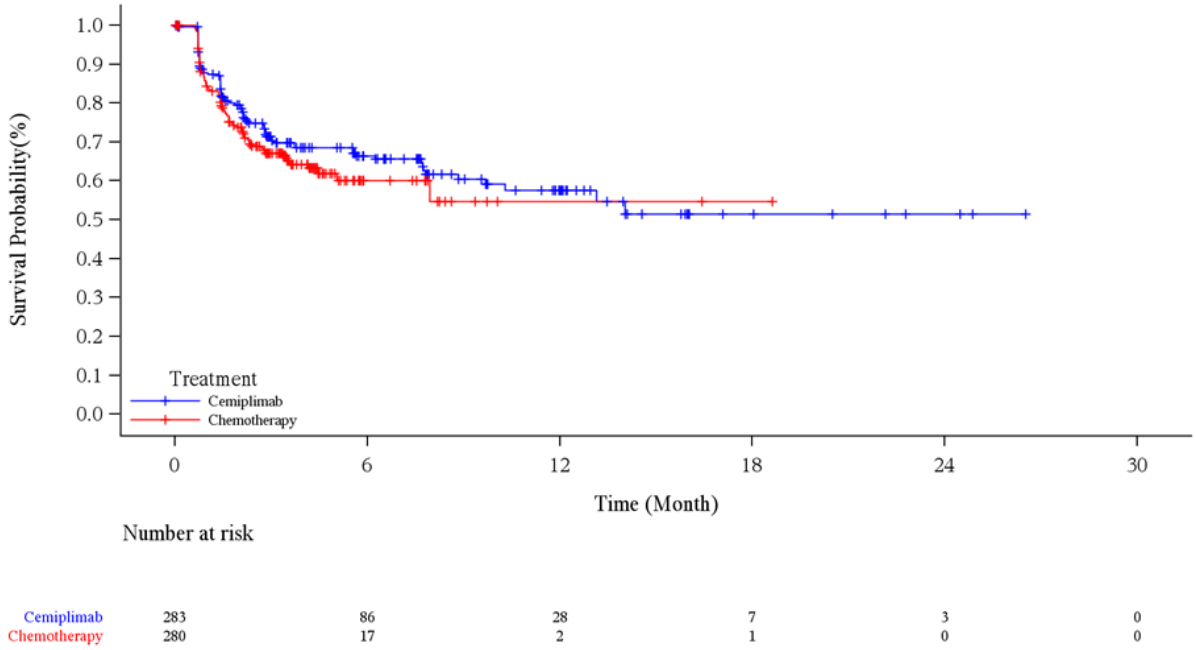


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Cemiplimab				**CTx**				**Cemiplimab vs. CTx**	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Erschöpfung / Fatigue									
283	30 (10,6)	253 (89,4)	NC [NC; NC]	280	54 (19,3)	226 (80,7)	NC [NC; NC]	0,421 [0,266; 0,667]	0,0002
Schmerz									
283	27 (9,5)	256 (90,5)	NC [NC; NC]	280	31 (11,1)	249 (88,9)	NC [NC; NC]	0,606 [0,352; 1,041]	0,0697

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Übelkeit / Erbrechen									
283	11 (3,9)	272 (96,1)	NC [NC; NC]	280	42 (15,0)	238 (85,0)	NC [NC; NC]	0,168 [0,083; 0,340]	< 0,0001
Dyspnoe									
283	16 (5,7)	267 (94,3)	NC [NC; NC]	280	30 (10,7)	250 (89,3)	NC [NC; NC]	0,414 [0,223; 0,770]	0,0054
Schlaflosigkeit									
238	19 (6,7)	264 (93,3)	NC [NC; NC]	280	27 (9,6)	253 (90,4)	NC [12,29; NC]	0,515 [0,279; 0,949]	0,0332
Appetitverlust									
283	16 (5,7)	267 (94,3)	NC [NC; NC]	280	36 (12,9)	244 (87,1)	NC [10,22; NC]	0,302 [0,163; 0,558]	0,0001
Obstipation									
283	13 (4,6)	270 (95,4)	NC [NC; NC]	280	30 (10,7)	250 (89,3)	NC [NC; NC]	0,284 [0,145; 0,557]	0,0002
Diarrhoe									
283	3 (1,1)	280 (98,9)	NC [NC; NC]	280	6 (2,1)	274 (97,9)	NC [NC; NC]	0,275 [0,059; 1,277]	0,0995
Finanzielle Probleme									
283	28 (9,9)	255 (90,1)	NC [NC; NC]	280	25 (8,9)	255 (91,1)	NC [NC; NC]	0,860 [0,495; 1,496]	0,5934

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Cox-Proportional-Hazard Modell, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) anhand IWRS (Cemiplimab vs. CTx).

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 wurde der Median der Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline weder im Cemiplimab-Arm

noch im CTx-Arm erreicht. Die Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen fielen mit Ausnahme der Symptome „Schmerz“, „Diarrhoe“ und „Finanzielle Probleme“ dennoch statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus (Tabelle 4-40).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-24, Abbildung 4-25, Abbildung 4-26, Abbildung 4-27, Abbildung 4-28, Abbildung 4-29, Abbildung 4-30, Abbildung 4-31 und Abbildung 4-32 dargestellt.

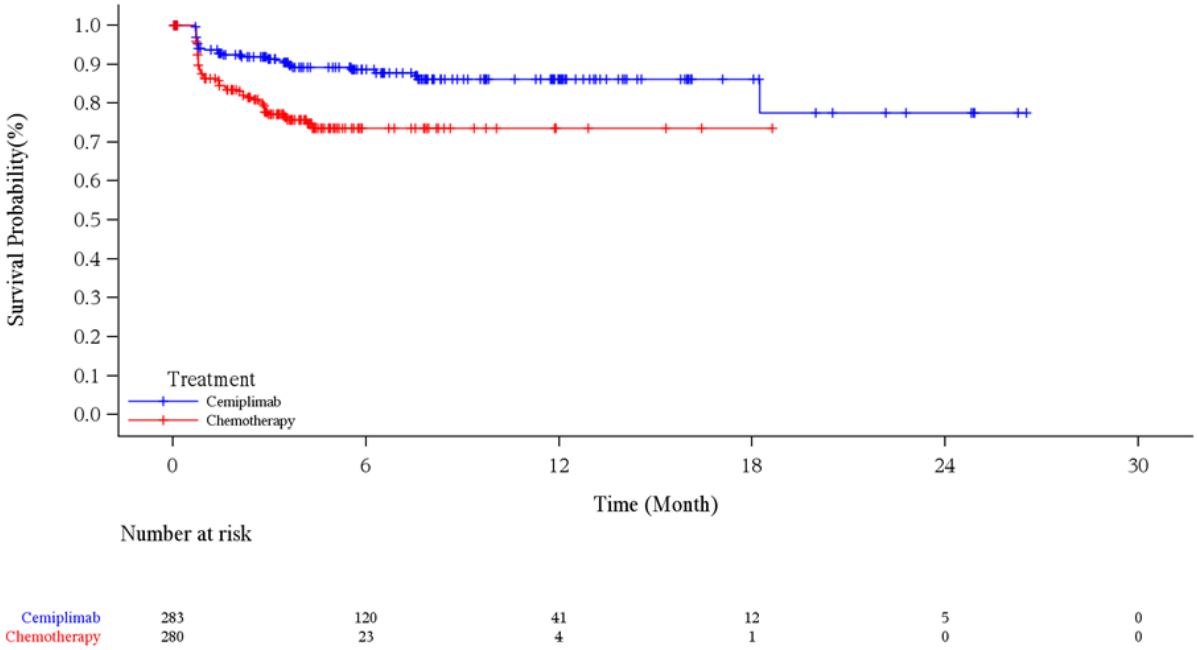


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

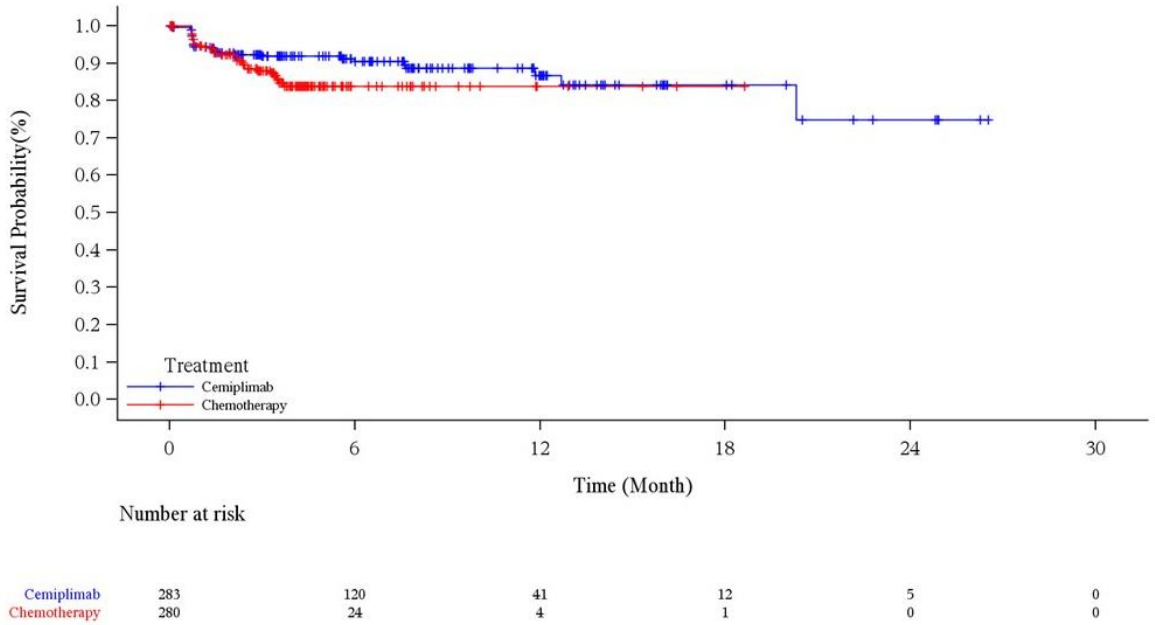


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Schmerz) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

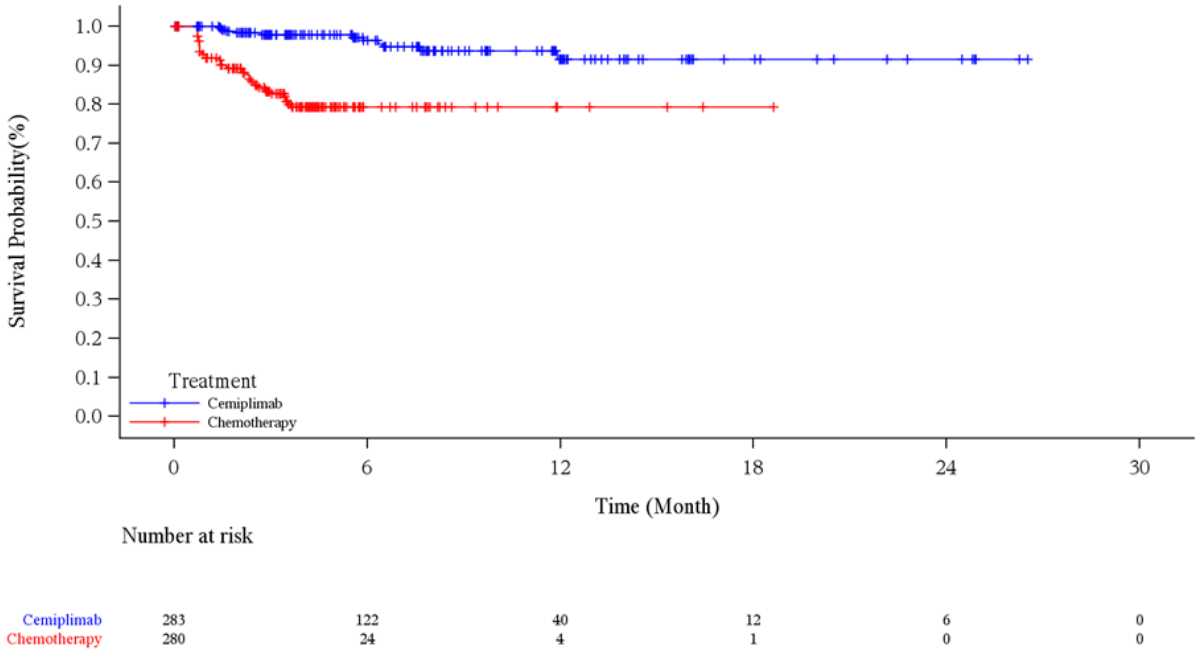


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Übelkeit / Erbrechen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

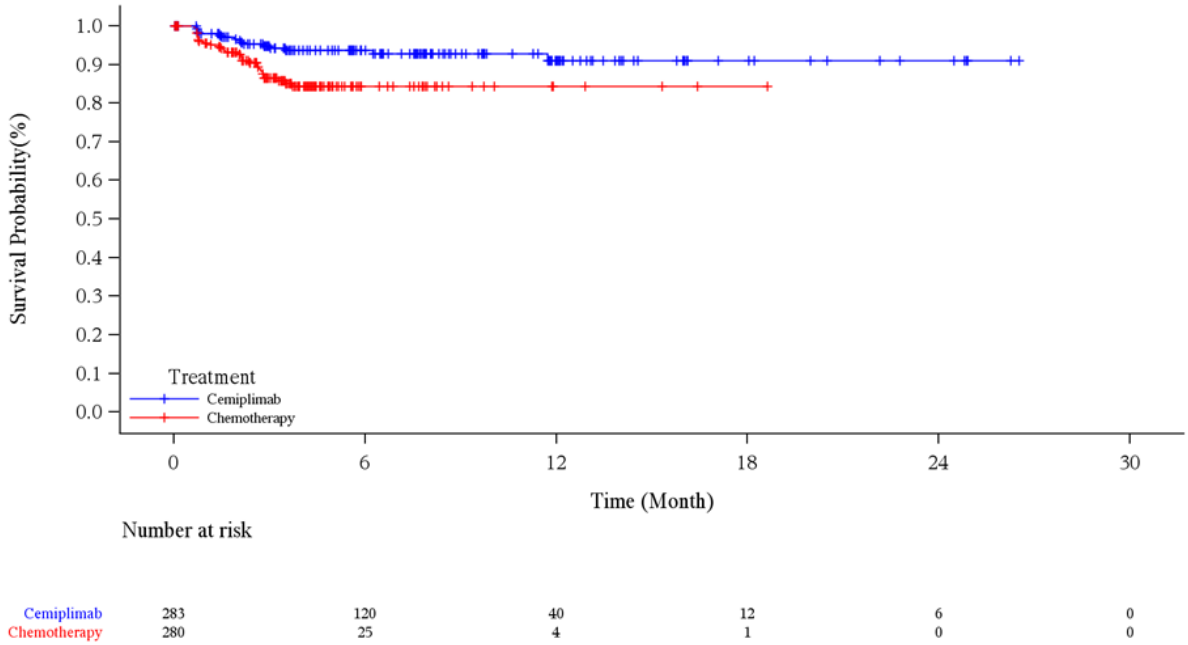


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

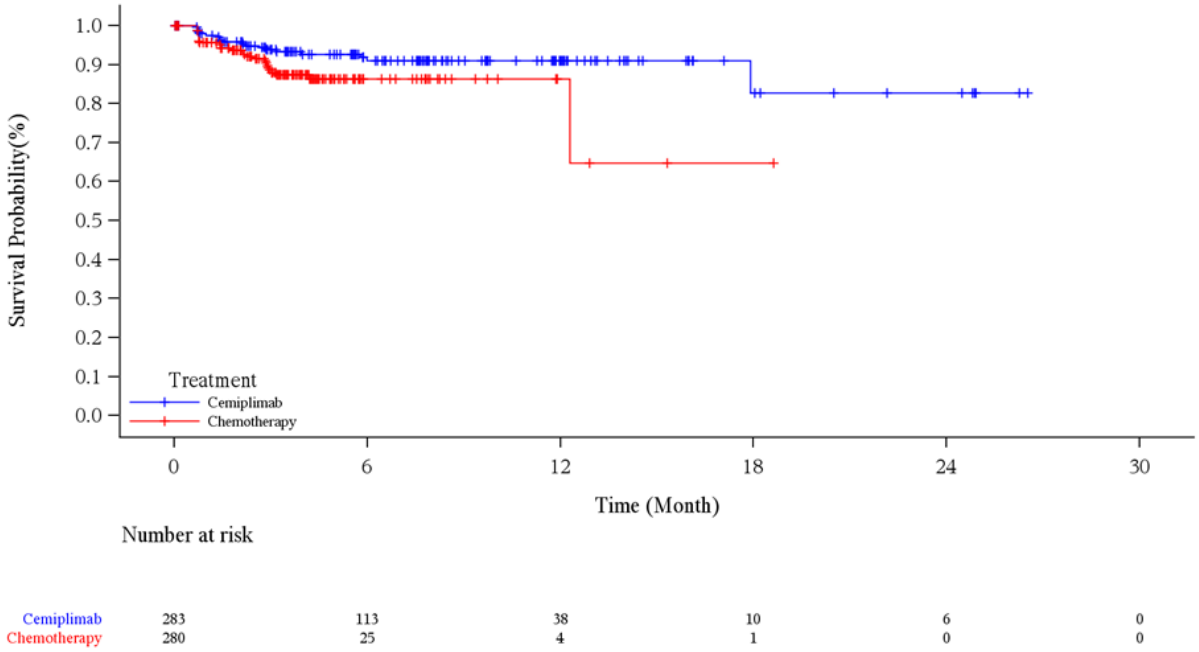


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

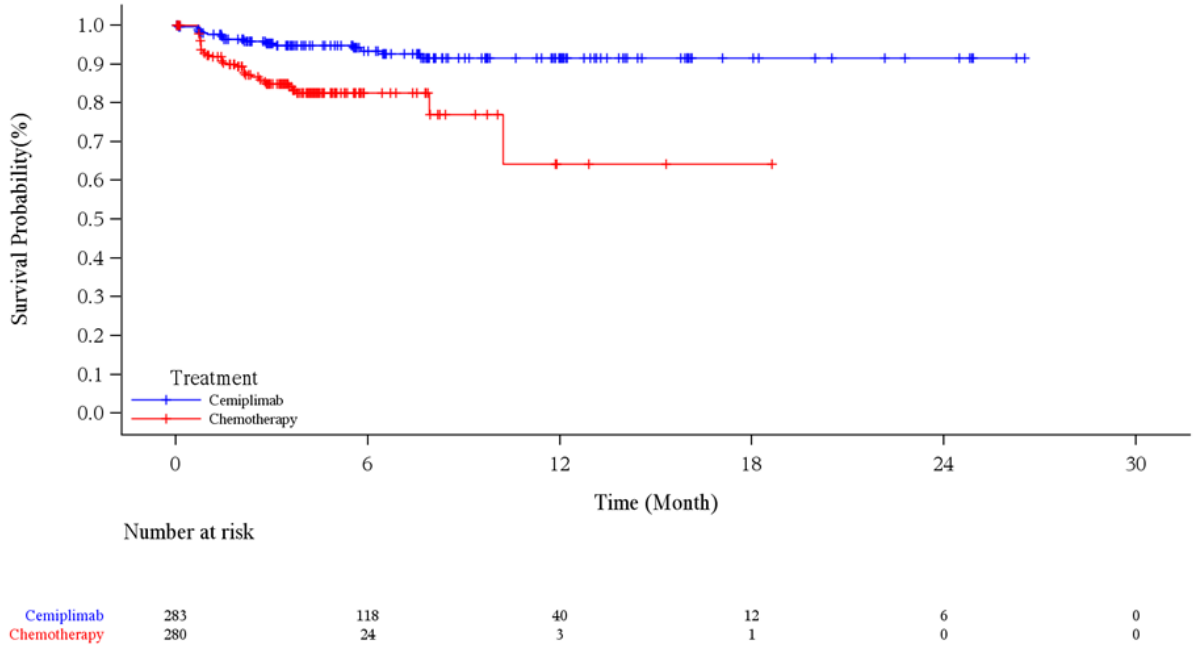


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

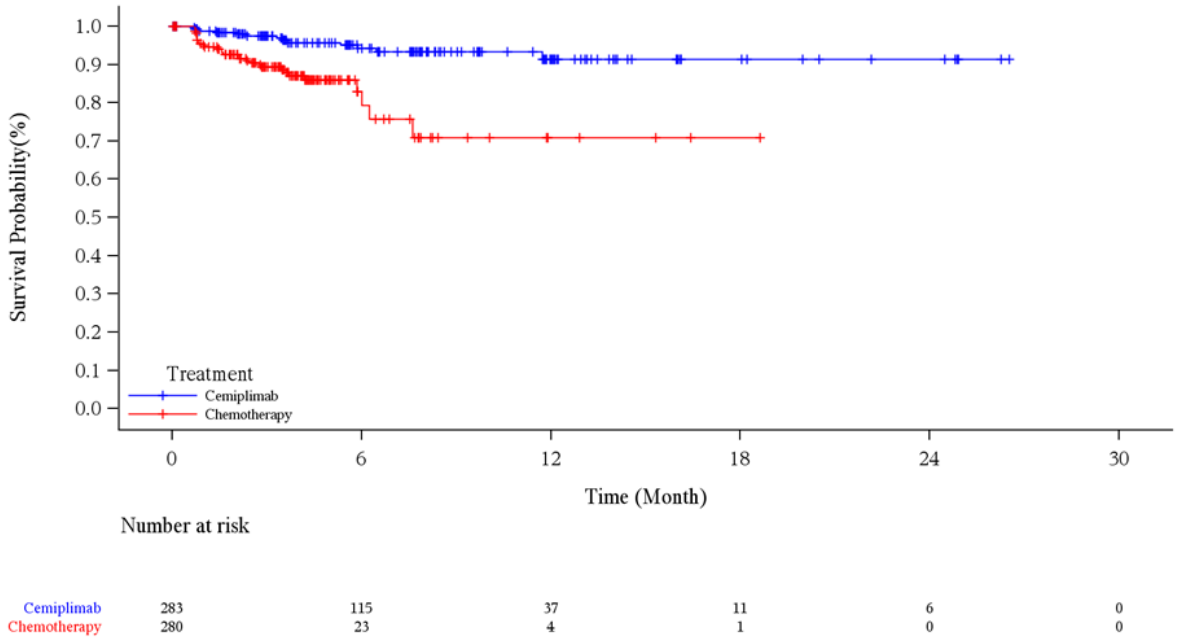


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Obstipation) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

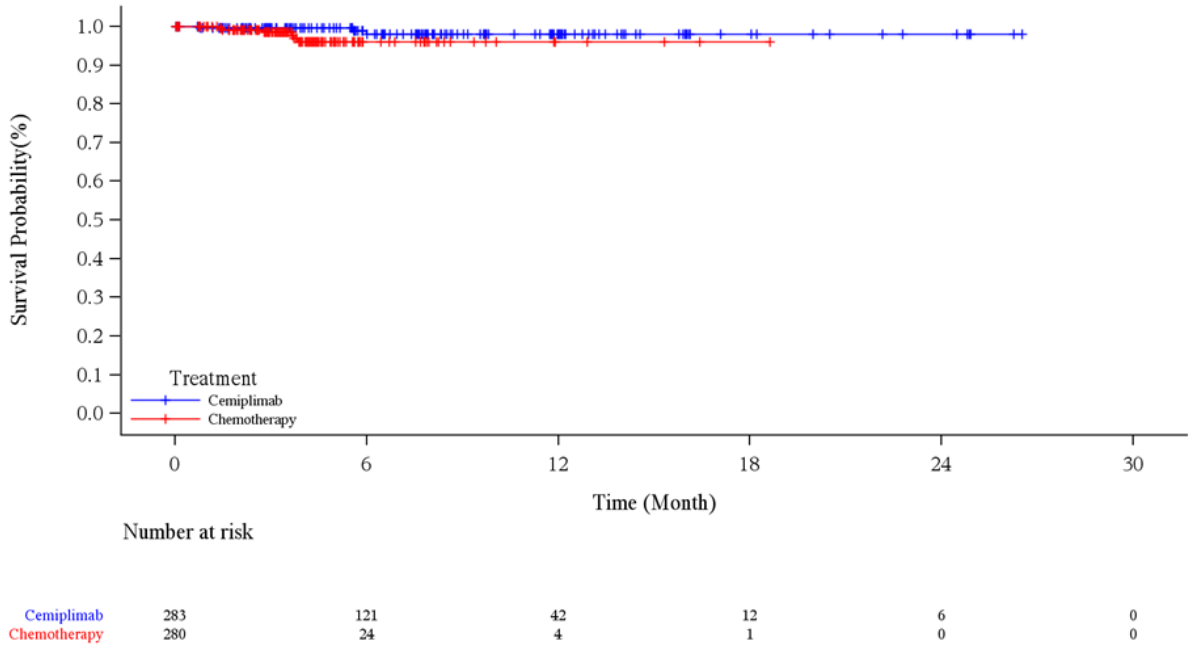


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

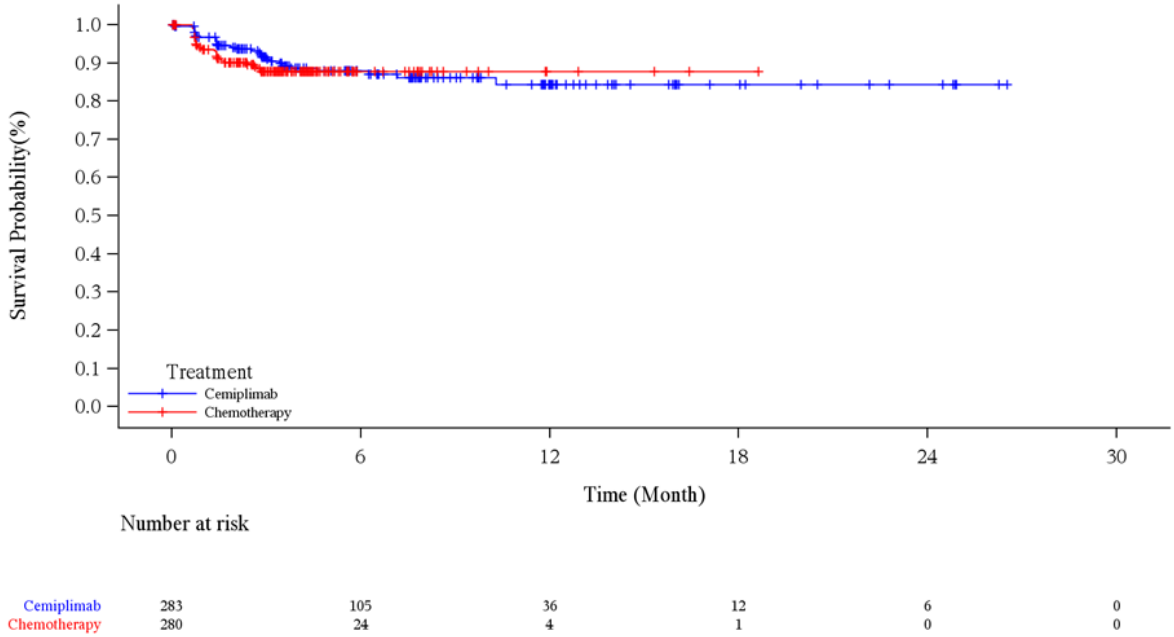


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Cemiplimab				**CTx**				**Cemiplimab vs. CTx**	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Erschöpfung / Fatigue									
283	175 (61,8)	108 (38,2)	1,45 [1,41; 1,51]	280	131 (46,8)	149 (53,2)	2,10 [1,51; 2,33]	1,255 [0,996; 1,581]	0,0540
Schmerz									
283	153 (54,1)	130 (45,9)	0,89 [0,82; 1,41]	280	123 (43,9)	157 (56,1)	0,99 [0,82; 1,45]	1,192 [0,938; 1,515]	0,1508

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Übelkeit / Erbrechen									
283	47 (16,6)	236 (83,4)	0,79 [0,76; 1,45]	280	40 (14,3)	240 (85,7)	1,41 [0,92; 2,14]	1,512 [0,985; 2,322]	0,0589
Dyspnoe									
283	112 (39,6)	171 (60,4)	2,07 [1,45; 2,17]	280	94 (33,6)	186 (66,4)	2,07 [1,45; 2,23]	0,991 [0,752; 1,306]	0,9476
Schlaflosigkeit									
238	98 (34,6)	185 (65,4)	1,45 [1,18; 1,64]	280	92 (32,9)	188 (67,1)	1,51 [1,05; 2,10]	1,021 [0,763; 1,366]	0,8893
Appetitverlust									
283	99 (35,0)	184 (65,0)	1,41 [0,82; 1,45]	280	79 (28,2)	201 (71,8)	1,48 [0,99; 2,14]	1,306 [0,968; 1,762]	0,0808
Obstipation									
283	54 (19,1)	229 (80,9]	1,38 [0,79; 1,64]	280	55 (19,6)	225 (80,4)	1,41 [0,79; 1,61]	1,020 [0,692; 1,503]	0,9193
Diarrhoe									
283	36 (12,7)	247 (87,3)	0,76 [0,72; 0,82]	280	22 (7,9)	258 (92,1)	0,79 [0,76; 0,92]	1,191 [0,676; 2,096]	0,5453
Finanzielle Probleme									
283	86 (30,4)	197 (69,6)	1,48 [1,41; 2,14]	280	82 (29,3)	198 (70,7)	1,61 [1,31; 2,14]	0,988 [0,727; 1,342]	0,9378

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Cox-Proportional-Hazard Modell, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) anhand IWRS (Cemiplimab vs. CTx).

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation;N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 wurde für kein Symptom des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline zwischen den beiden Studienarmen erzielt. Im Cemiplimab-Arm

betrug die Zeit bis zur ersten Verbesserung um 10 Punkte im Median zwischen 0,76 Monaten für „Diarrhoe“ und 2,07 Monaten für „Dyspnoe“. Im CTx-Arm lagen vergleichbare Mediane vor mit Werten zwischen 0,79 Monaten für „Diarrhoe“ und 2,10 Monaten für „Erschöpfung / Fatigue“ (Tabelle 4-41).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-33, Abbildung 4-34, Abbildung 4-35, Abbildung 4-36, Abbildung 4-37, Abbildung 4-38, Abbildung 4-39, Abbildung 4-40 und Abbildung 4-41 dargestellt.

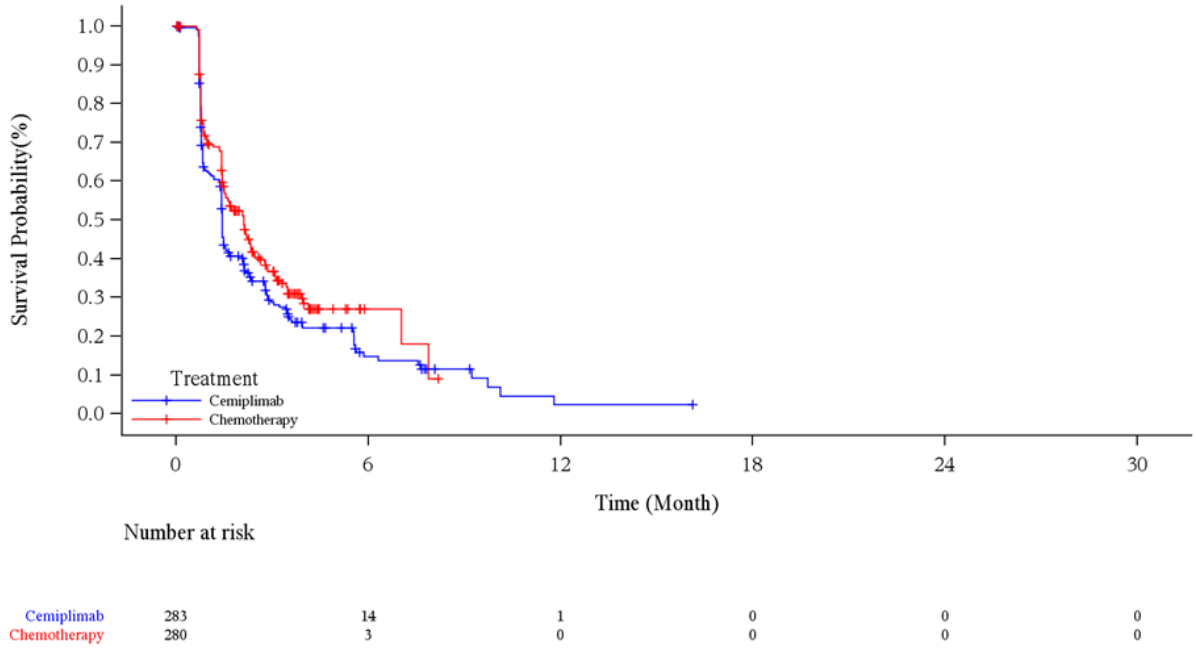


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Ermüdung / Fatigue) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

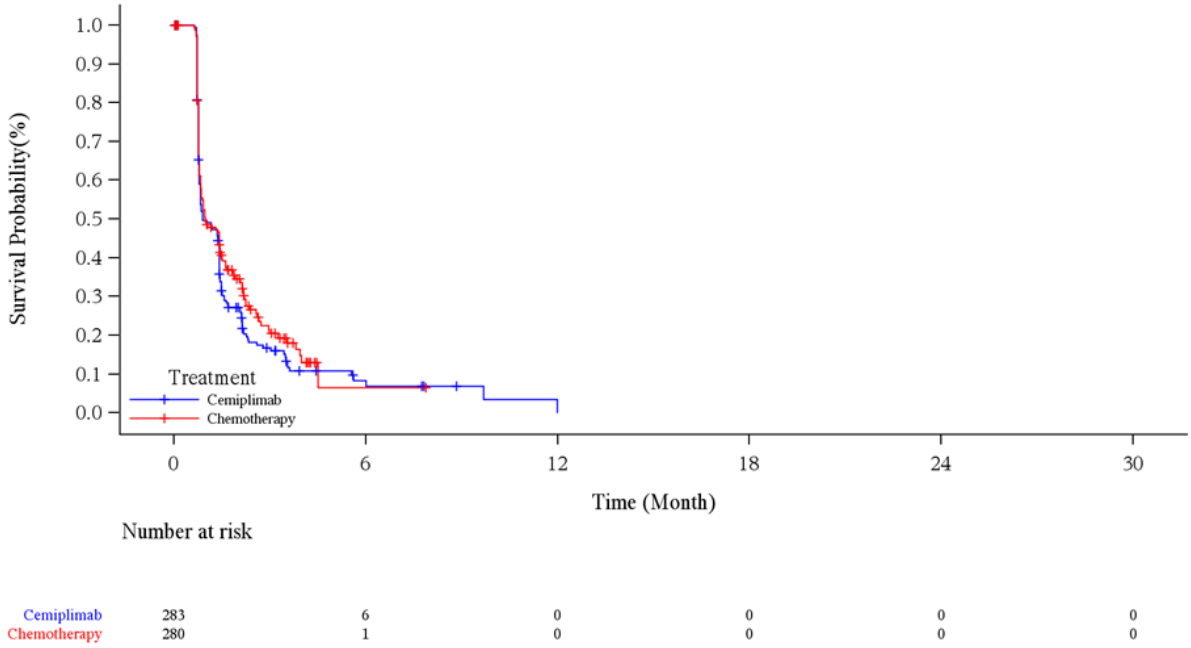


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Schmerz) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

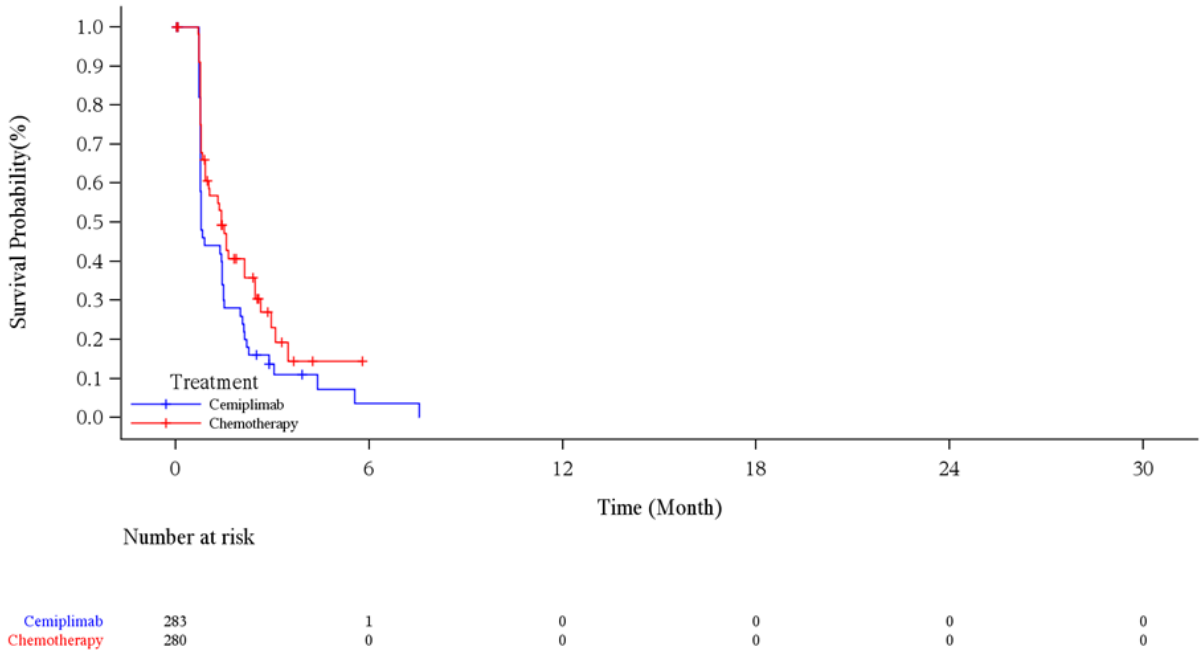


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Übelkeit / Erbrechen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

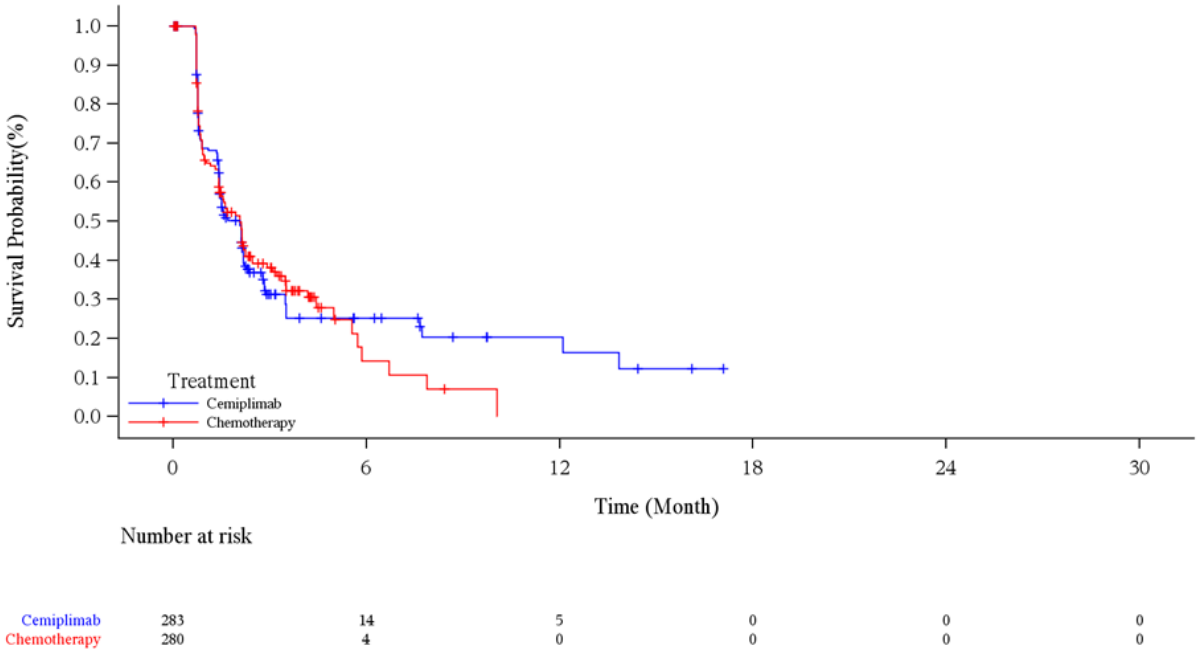


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

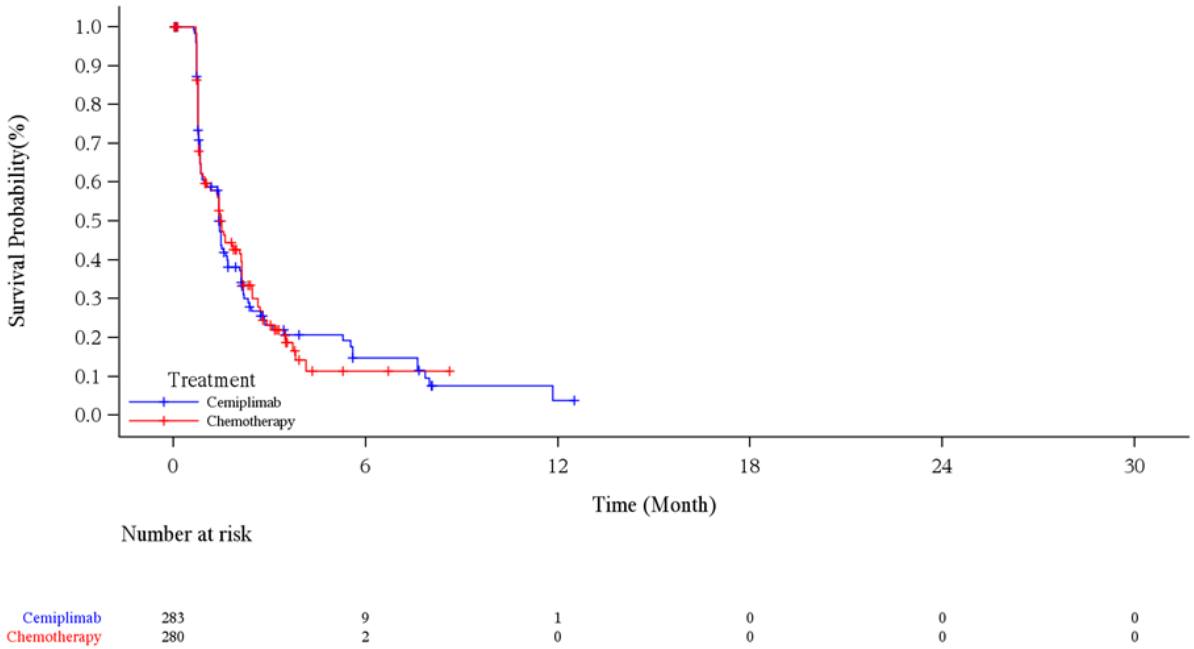


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

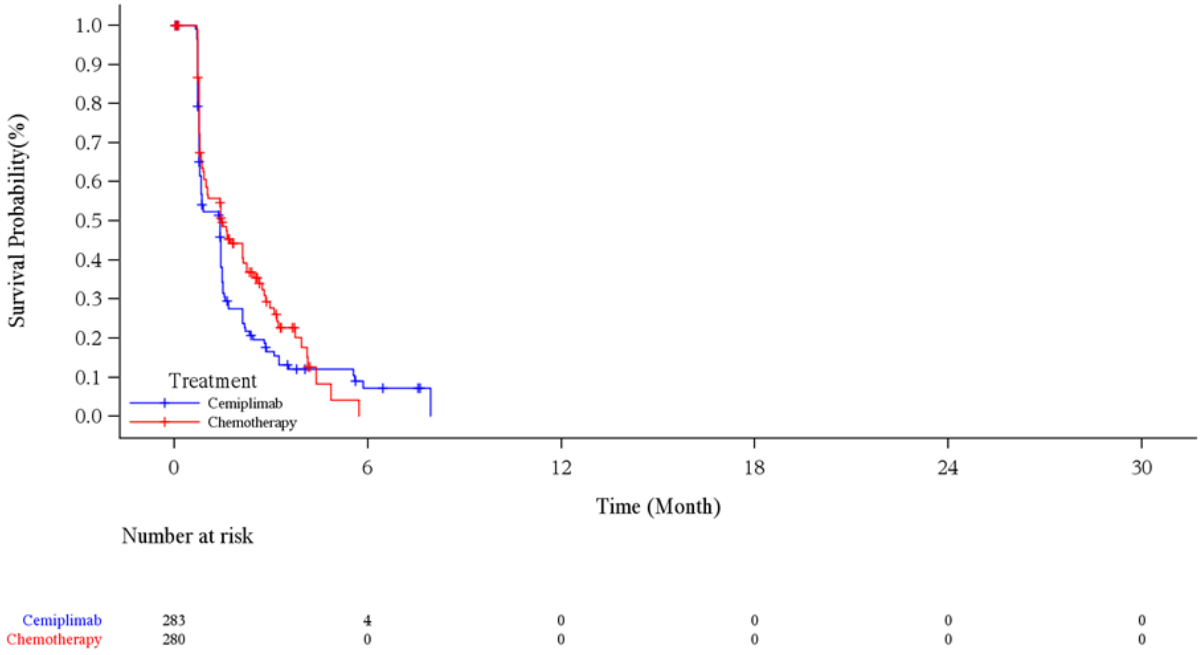


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

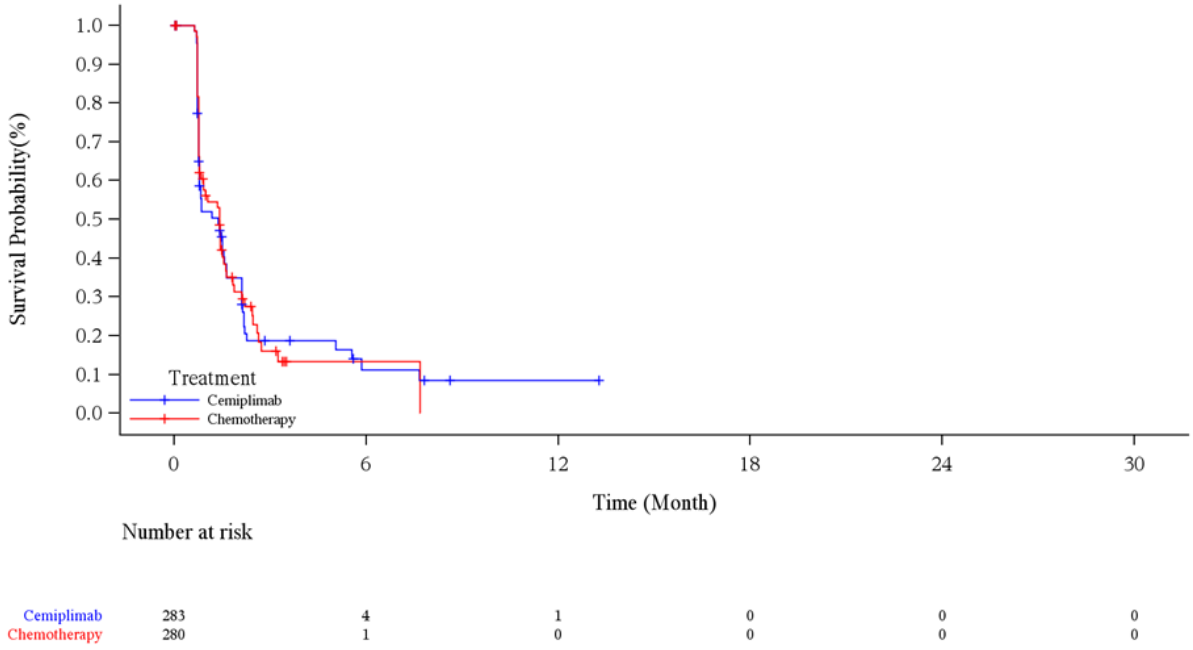


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Obstipation) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

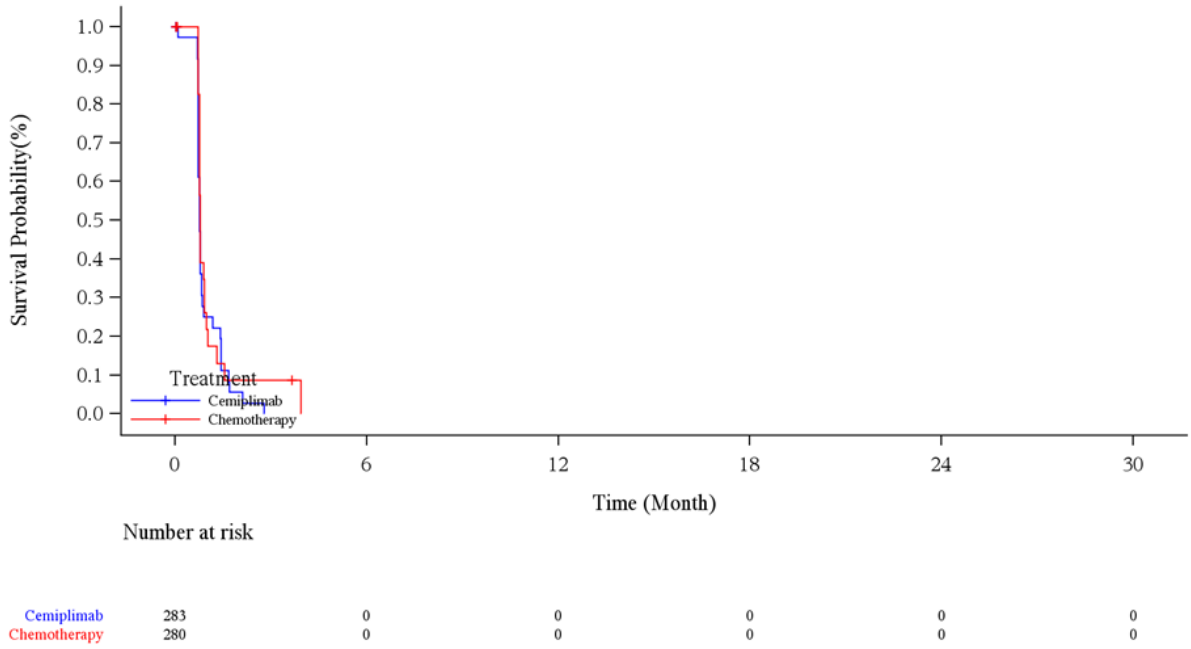


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

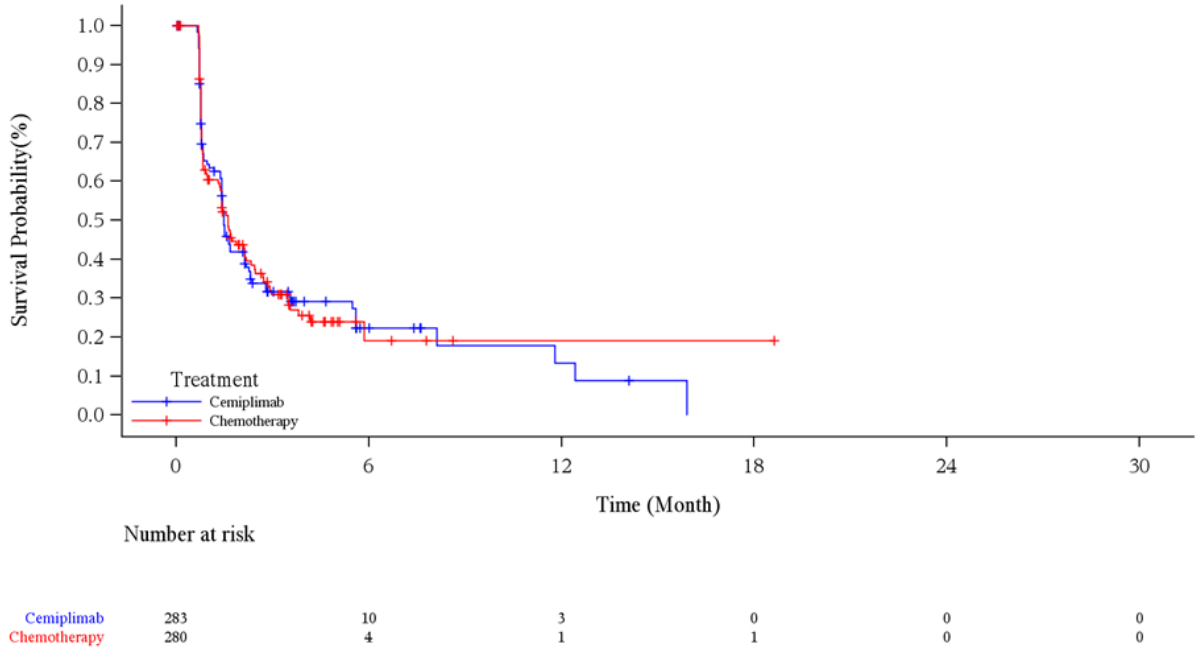


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Cemiplimab				**CTx**				**Cemiplimab vs. CTx**	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Erschöpfung / Fatigue									
283	104 (36,7)	179 (63,3)	5,55 [3,52; 11,96]	280	51 (18,2)	229 (81,8)	NC [NC; NC]	1,942 [1,384; 2,724]	0,0001
Schmerz									
283	92 (32,5)	191 (67,5)	3,52 [2,27; 7,66]	280	73 (26,1)	207 (73,9)	3,55 [2,96; 10,74]	1,056 [0,774; 1,442]	0,7306

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Übelkeit / Erbrechen									
283	33 (11,7)	250 (88,3)	2,10 [0,79; 4,40]	280	28 (10,0)	252 (90,0)	3,09 [1,64; NC]	1,365 [0,819; 2,276]	0,2322
Dyspnoe									
283	57 (20,1)	226 (79,9)	11,99 [6,97; NC]	280	43 (15,4)	237 (84,6)	NC [NC; NC]	0,971 [0,649; 1,452]	0,8843
Schlaflosigkeit									
238	52 (18,4)	231 (81,6)	7,66 [3,45; NC]	280	45 (16,1)	235 (83,9)	NC [3,52; NC]	1,073 [0,714; 1,611]	0,7359
Appetitverlust									
283	65 (23,0)	218 (77,0)	2,43 [1,48; 5,62]	280	42 (15,0)	238 (85,0)	4,40 [3,19; 5,95]	1,487 [1,001; 2,208]	0,0492
Obstipation									
283	41 (14,5)	242 (85,5)	2,17 [1,58; 3,55]	280	33 (11,8)	247 (88,2)	3,45 [2,46; NC]	1,426 [0,894; 2,275]	0,1368
Diarrhoe									
283	30 (10,6)	253 (89,4)	1,68 [0,76; 2,79]	280	14 (5,0)	266 (95,0)	1,54 [0,79; 7,92]	1,354 [0,692; 2,649]	0,3757
Finanzielle Probleme									
283	48 (17,0)	235 (83,0)	12,42 [4,63; 25,82]	280	48 (17,1)	232 (82,9)	NC [2,96; NC]	0,908 [0,604; 1,365]	0,6428

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Cox-Proportional-Hazard Modell, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) anhand IWRS (Cemiplimab vs. CTx).

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 wurde der Median für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline im Cemiplimab-Arm für alle Symptome des EORTC QLQ-C30 erreicht. Die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um 10 Punkte lag zwischen 1,68 Monaten für „Diarrhoe“ und 12,42 Monaten für „Finanzielle

Probleme“. Im CTx-Arm wurden die Mediane für die Symptome „Erschöpfung / Fatigue“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“ und „Finanzielle Probleme“ bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Für die übrigen Symptome betrug die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um 10 Punkte zwischen 1,54 Monaten für „Diarrhoe“ und 4,40 Monaten für „Appetitverlust“. Für die Symptome „Erschöpfung / Fatigue“ und „Appetitverlust“ fielen die Unterschiede zwischen den Studienarmen statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus (Tabelle 4-42).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-42, Abbildung 4-43, Abbildung 4-44, Abbildung 4-45, Abbildung 4-46, Abbildung 4-47, Abbildung 4-48, Abbildung 4-49 und Abbildung 4-50 dargestellt.

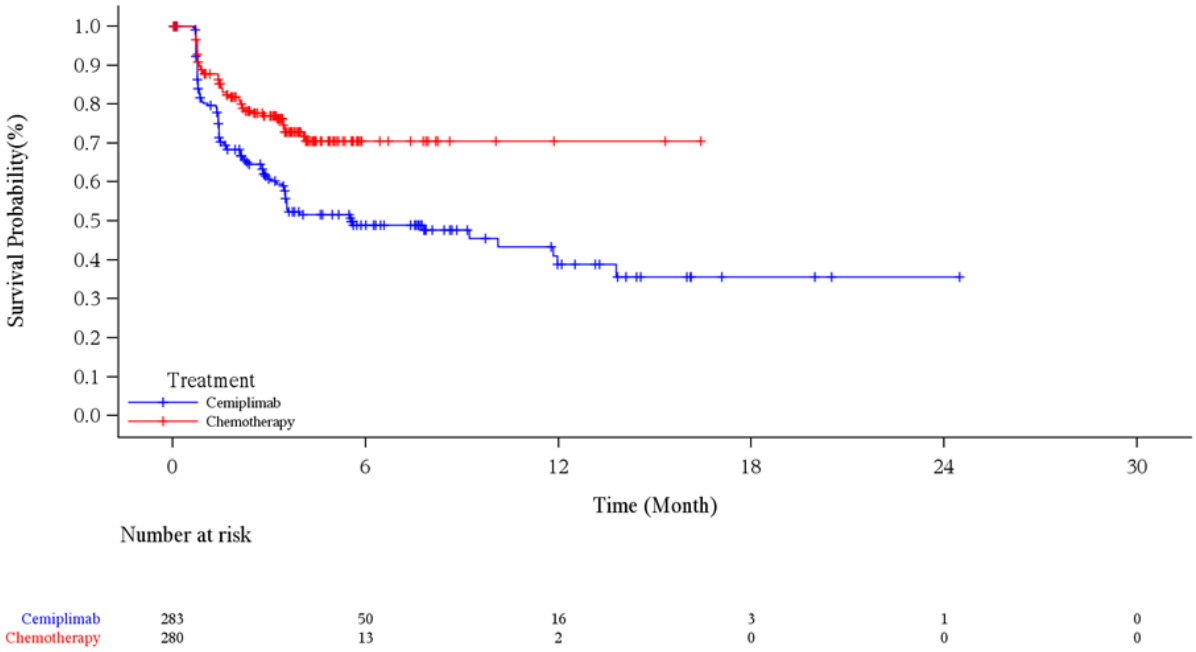


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Erschöpfung / Fatigue) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

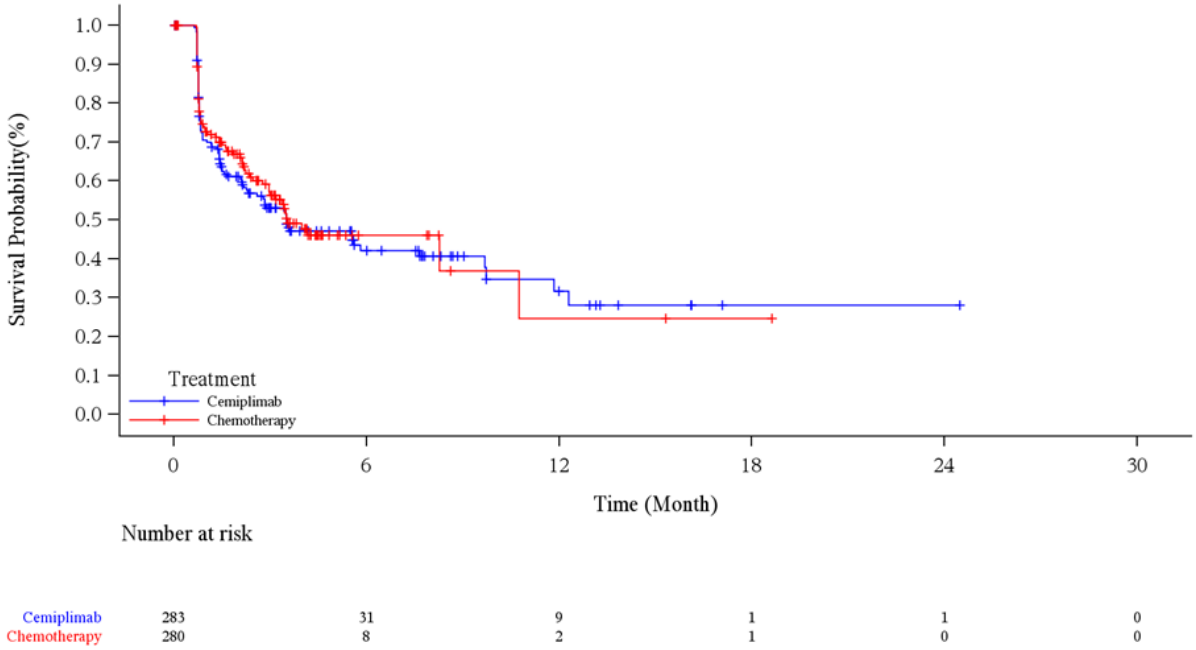


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Schmerz) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

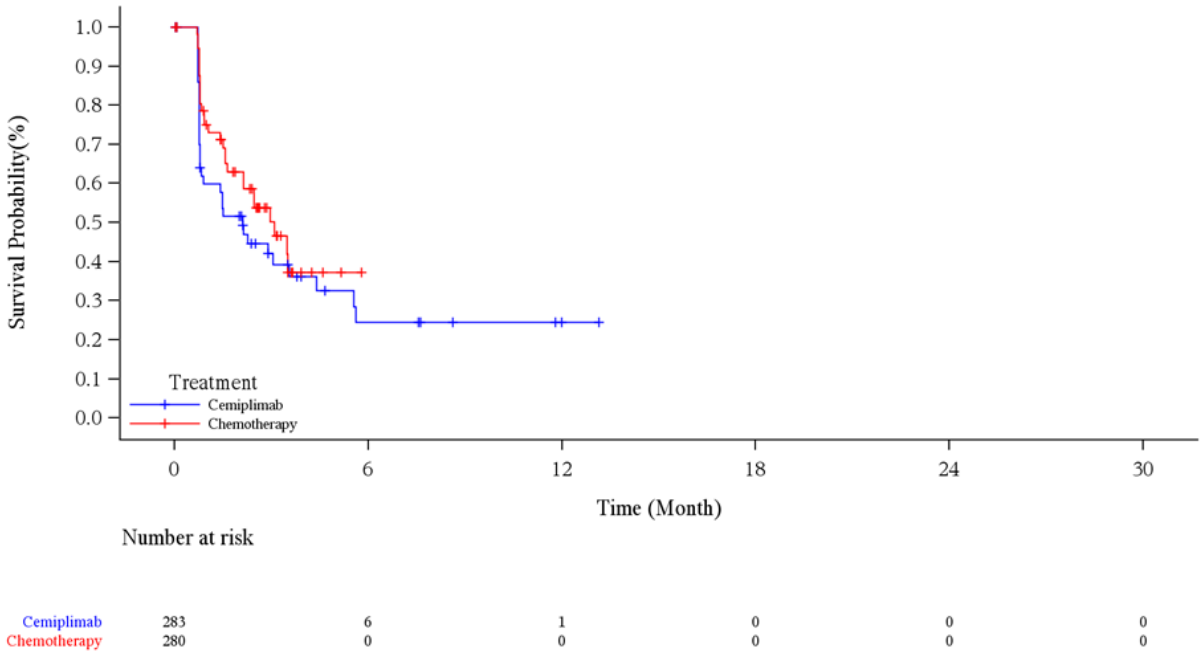


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Übelkeit / Erbrechen) aus RCT (Studie

2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

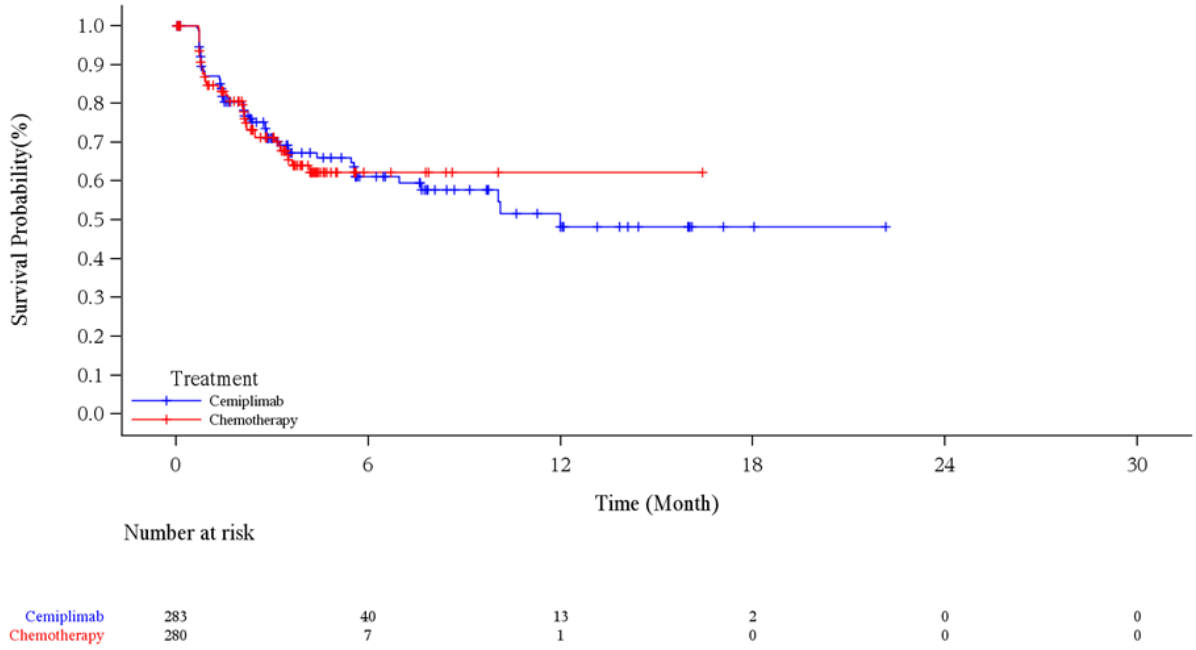


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

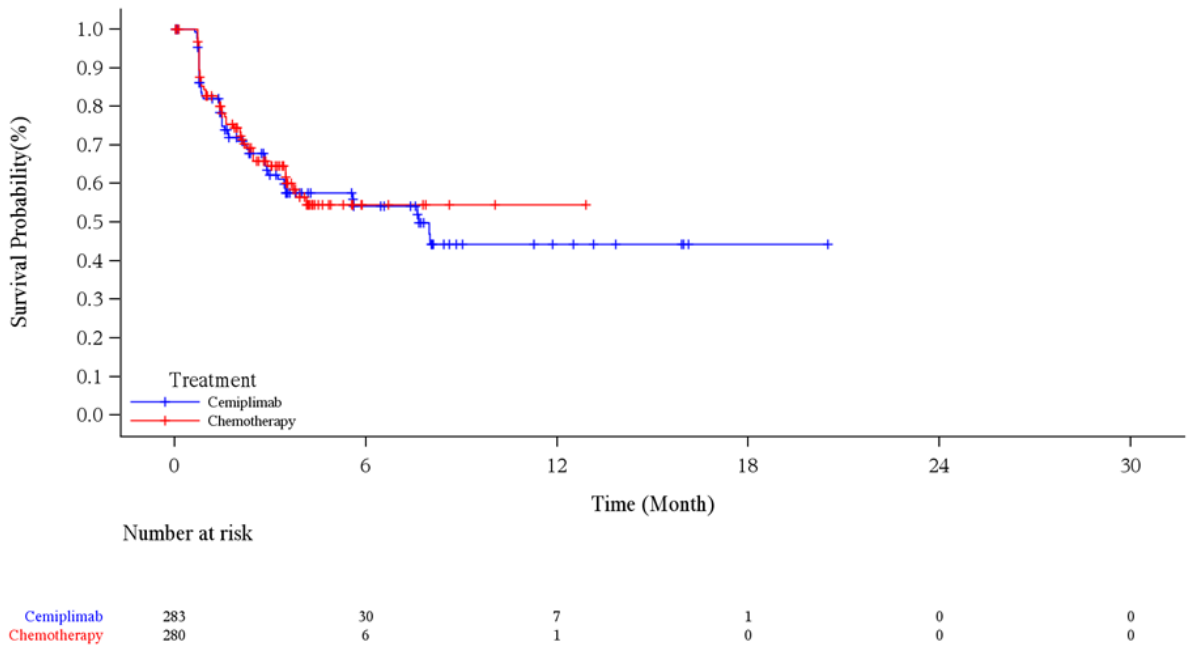


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

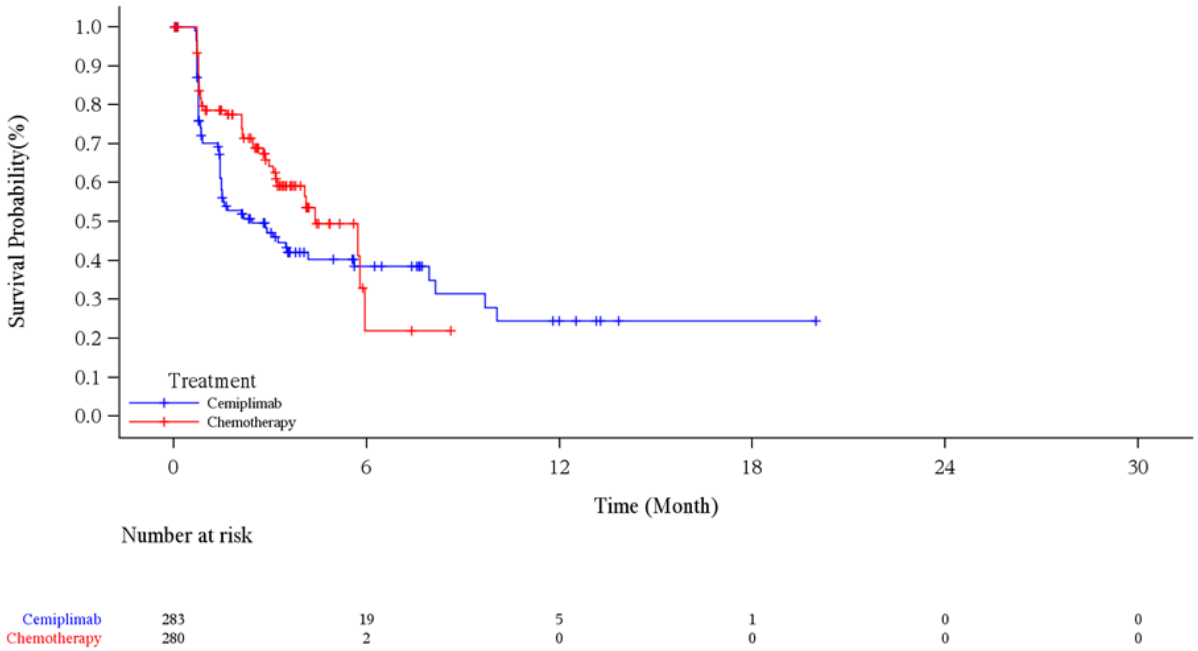


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

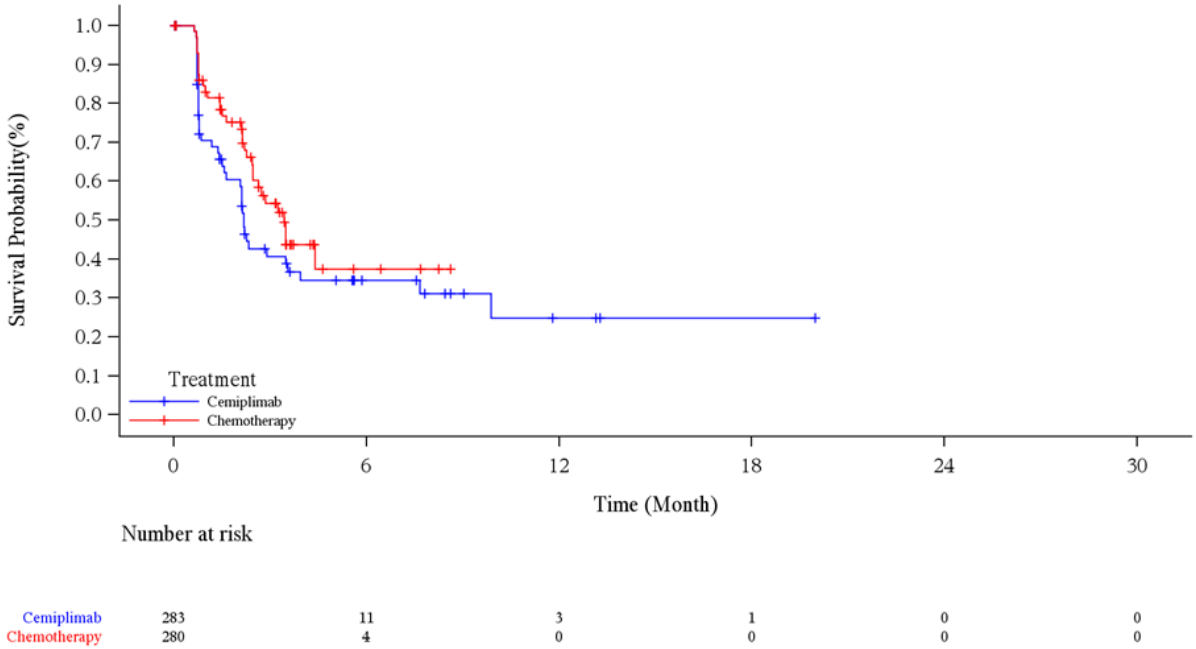


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Obstipation) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

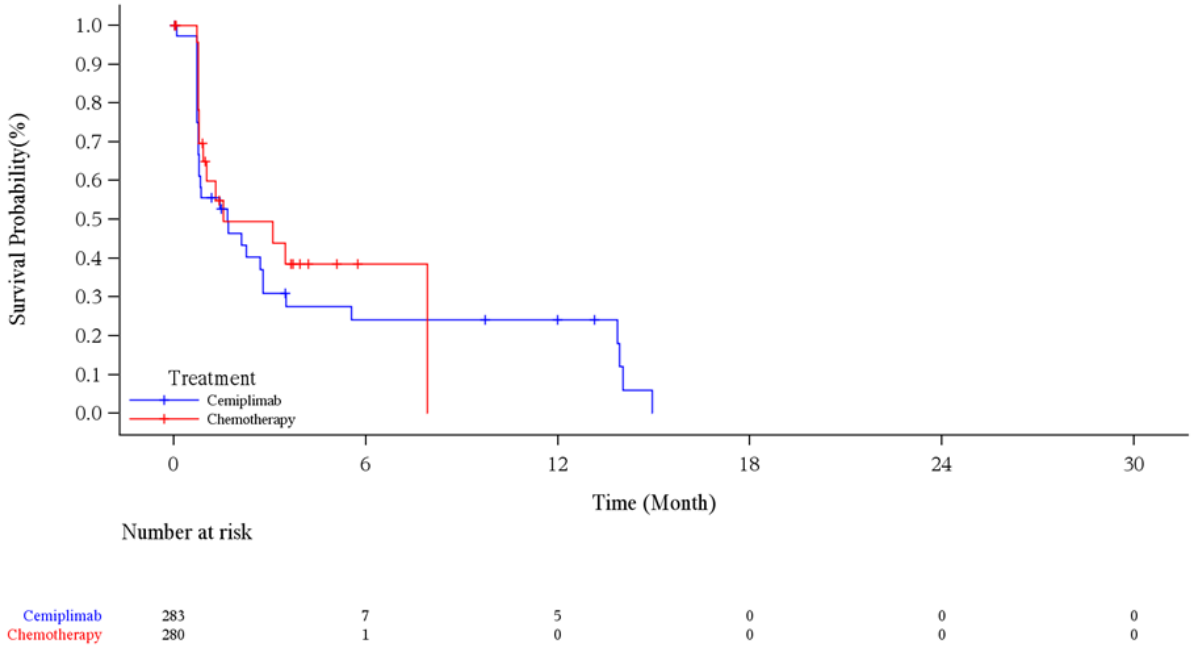


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Diarrhoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

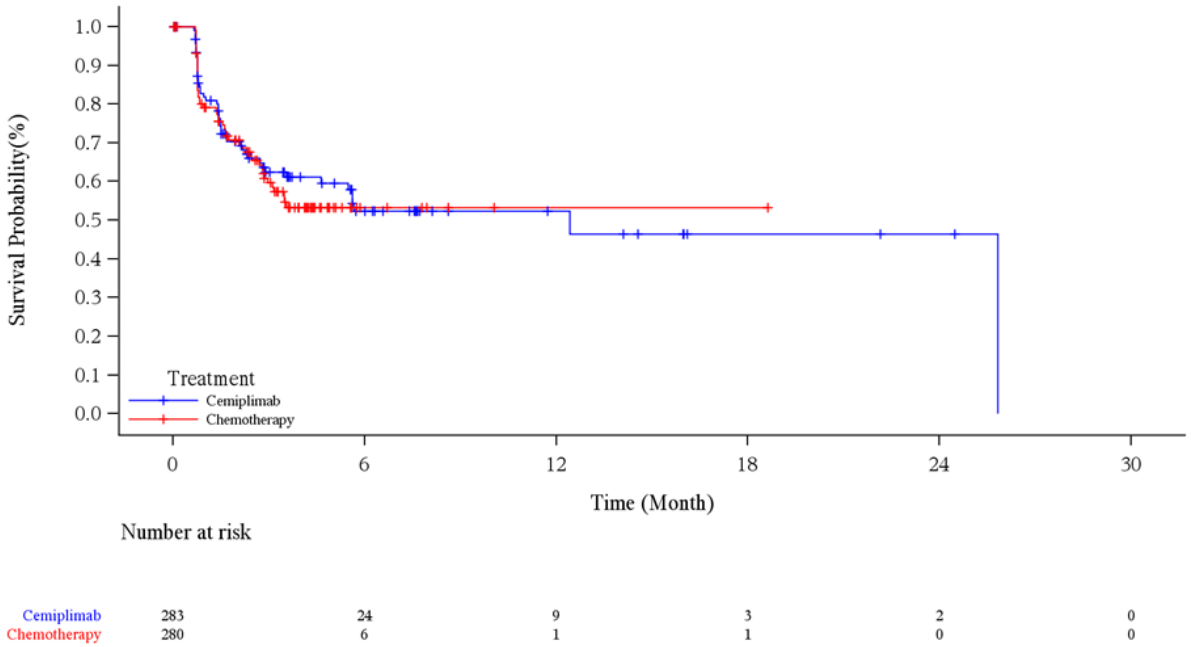


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Finanzielle Probleme) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

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.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

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.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-LC13

Studie	Operationalisierung

R2810-ONC-1624	Der EORTC QLQ-LC13 stellt das lungenkrebsspezifische Modul zum Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 dar. Er beinhaltet 13 Fragen, mit denen der Patient seine Symptome und behandlungsbedingten Probleme während der vergangenen Woche bewertet. Die Fragen adressieren die folgenden Kategorien:
	• Husten (1 Frage)
	• Hämoptoe (1 Frage)
	• Dyspnoe (3 Fragen)
	• Behandlungsbedingte Symptome (je 1 Frage)
	  ○ Mundschmerzen
	  ○ Dysphagie
	  ○ Periphere Neuropathie
	  ○ Alopezie
	• Schmerzen (je 1 Frage)
	  ○ Brust
	  ○ Arm/Schulter
	  ○ andere
	Wie beim Kernfragebogen werden die einzelnen Fragen mit einem Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr bewertet. Die Berechnung erfolgt über Transformation der Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100. Ein höherer Punktwert korreliert mit einem schlechteren Patientenempfinden. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) ist die wissenschaftlich anerkannte MID für den EORTC-QLQ-LC13 und stellt das Responder-Kriterium für die Time-to-Event Analysen dar.
	Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus während der ersten sechs Zyklen und anschließend am ersten Tag jedes dritten Zyklus. Die Analyse der Änderungen gegenüber Baseline wurden anhand von MW (StD), LS-MW (SE) und LS-MWD mit 95 %-KI und p-Wert sowie SMD mit 95 %-KI auf Basis eines MMRM dargestellt. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.
	Die Time-to-Event-Analysen erfolgten anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Zudem wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel), geschätzt. Neben Anzahl der Patienten mit Ausprägung bzw. der zensierten Patienten wurde die mediane Dauer bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung um ≥ 10 Punkte, jeweils einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und folgendermaßen operationalisiert:
	• Erste Verschlechterung: Zeit bis zur frühesten Verschlechterung um 10 Punkte während der Behandlungsphase
	• Anhaltende Verschlechterung: Zeit bis zur frühesten Verschlechterung während der Behandlungsphase ohne anschließende Unterschreitung dieses Schwellenwertes
	• Erste Verbesserung: Zeit bis zur frühesten Verbesserung um 10 Punkte während der Behandlungsphase
	• Anhaltende Verbesserung: Zeit bis zur frühesten Verbesserung während der Behandlungsphase ohne anschließende Unterschreitung dieses Schwellenwertes

Studie	Operationalisierung
	Fehlende Werte wurden für erste Verschlechterung und erste Verbesserung um 10 Punkte mittels NRI imputiert. Fehlende Werte wurden für anhaltende Verschlechterung und anhaltende Verbesserung um 10 Punkte mittels LOCF imputiert. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des mITT-1-Sets, das alle randomisierten Patienten mit einer gesicherten PD-L1-Expression von ≥ 50 % einschloss, und für die zum Datenschnitt 01. März 2020 zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag.
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: EORTC QLQ-Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (*least square-mean value difference*); MID: Minimale bedeutsame Differenz (*minimal important difference*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); MW: Mittelwert; NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; SE: Standardfehler (*standard error*); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges‘ g; StD: Standardabweichung (*standard deviation*)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1624	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 wird als hoch eingestuft, da die Patienten die Beurteilung ihrer Symptome und behandlungsbedingten Probleme mit Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation vornahmen. Zudem bestand die Möglichkeit einer informativen Zensierung. Für die Analyse wurden diejenigen Patienten aus dem mITT-1-Set (PD-L1-Expression ≥ 50%) berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl die Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung des EORTC QLQ-LC13 verfügbar waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren (Tabelle 4-44).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Zeitpunkt	**Cemiplimab N=283**		**CTx N=280**	
	n1	**n2 (%)[a]**	**n1**	**n2 (%)[a]**
Baseline	282	281 (99,6)	272	267 (98,2)
Zyklus 2	266	259 (97,4)	245	238 (97,1)
Zyklus 3	241	238 (98,8)[b]	231	226 (97,8)[c]
Zyklus 4	221	221 (100,0)[d]	199	195 (98,0)
Zyklus 5	202	201 (99,5)	167	158 (94,6)
Zyklus 6	183	181 (98,9)	142	137 (96,5)[e]
Zyklus 9	147	147 (100,0)	35	32 (91,4)
Zyklus 12	108	107 (99,1)	18	17 (94,4)
Zyklus 15	68	66 (97,1)[f]	10	9 (90,0)
Zyklus 18	51	51 (100,0)	6	6 (100,0)
Zyklus 21	30	27 (90,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 24	24	23 (95,8)	2	2 (100,0)
Zyklus 27	11	10 (90,9)	1	1 (100,0)
Zyklus 30	9	8 (88,9)	0	0
Zyklus 33	8	7 (87,5)	0	0
Zyklus 36	5	5 (100,0)	0	0

a: Eigene Berechnung
b: n2=237 (98,3 %) für Andere Schmerzen
c: n2=225 (97,4 %) für Brustschmerzen und Andere Schmerzen
d: n2=220 (99,4 %) für Andere Schmerzen
e: n2=136 (95,8 %) für Schmerzen in Arm / Schulter und Brustschmerzen
f: n2=65 (95,6 %) für Schmerzen in Arm / Schulter und Andere Schmerzen

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: EORTC QLQ-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung; n2: Anzahl der Patienten mit auswertbarer Baseline- und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021b, 2021d)

Die Rücklaufquoten lagen in beiden Studienarmen zu Baseline und allen Zyklen für diejenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt in der Studie waren und für die mindestens ein Skalenwert aus den verfügbaren Antwortdaten des EORTC QLQ-LC13 berechnet werden

konnte, bei mindestens 90 %. Lediglich in den Zyklen 30 und 33 fiel der Rücklauf im Cemiplimab-Arm mit 88,9 % bzw. 87,5 % geringfügig niedriger aus (Tabelle 4-45).

Die Ergebnisse des EORTC QLQ-LC13 aus Studie R2810-ONC-1624 sind in den nachfolgenden Tabellen für die Veränderung gegenüber Baseline (Tabelle 4-46), die Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verschlechterung um 10 Punkte (Tabelle 4-47, Tabelle 4-48) sowie für die Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verbesserung um 10 Punkte (Tabelle 4-49, Tabelle 4-50) mit den zugehörigen Longitudinalplots und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Husten								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	33,7 (26,33)	-1,2 (1,58)	238/0[b]	31,4 (24,80)	-2,7 (1,64)	1,5 [-2,4; 5,4] 0,4597	0,066 [-0,110; 0,242]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	27,4 (25,26)	-7,1 (1,61)	226/1[b]	28,2 (25,44)	-6,0 (1,66)	-1,1 [-5,1; 2,9] 0,6014	-0,048 [-0,228; 0,132]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	23,7 (22,64)	-10,3 (1,65)	195/0[b]	25,3 (22,91)	-8,5 (1,73)	-1,8 [-6,0; 2,4] 0,4036	-0,080 [-0,268; 0,108]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	22,9 (22,22)	-10,8 (1,70)	158/5[b]	28,2 (25,01)	-5,3 (1,84)	-5,5 [-9,9; -1,1] 0,0142	-0,249 [-0,448; -0,050]
Zyklus 6, Tag 1	181/2	23,5 (23,19)	-10,0 (1,76)	137/1[b]	25,6 (21,80)	-7,3 (1,95]	-2,7 [-7,4; 2,0] 0,2587	-0,122 [-0,333; 0,090]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	21,1 (22,10)	-11,8 (1,90)	32/1	16,2 (20,62)	-10,7 (3,41)	-1,1 [-8,5; 6,2] 0,7633	-0,051 [-0,382; 0,280]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	20,4 (21,78)	-11,0 (2,12)	17/1	22,2 (28,01)	-4,3 (4,56)	-6,7 [-16,3; 2,9] 0,1718	-0,302 [-0,735; 0,131]
Zyklus 15, Tag 1	66/2	18,6 (20,27)	-13,3 (2,53)	9/1	6,7 (14,05)	-21,4 (6,01)	8,1 [-4,5; 20,7) 0,2074	0,365 [-0,203; 0,933]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	17,6 (18,08)	-15,5 (2,85)	6/0	11,1 (17,21)	-18,3 (7,73)	2,8 [-13,2; 18,8] 0,7311	0,126 [-0,596; 0,849]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	15,6 (19,04)	-19,5 (3,62)	3/0	33,3 (0,00)	-2,7 (10,72)	-16,8 [-38,8; 5,3] 0,1370	-0,755 [-1,751; 0,241]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline** **LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline** **LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI]** **p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 24, Tag 1	23/1	15,3 (21,93)	-19,5 (4,01)	2/0	16,7 (23,57)	-16,8 (13,22)	-2,8 [-29,8; 24,3] 0,8399	-0,126 [-1,345; 1,094]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	21,2 (22,47)	-8,5 (6,28)	1/0	33,3 (NA)	6,0 (17,97)	-14,6 [-51,7; 22,6] 0,4411	-0,657 [-2,330; 1,017]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	11,1 (16,67)	-19,4 (7,17)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	20,8 (17,25)	-11,8 (7,30)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	6,7 (14,91)	-12,3 (9,22)	0/0	NA	NA	NA	NA
Hämoptoe								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	5,5 (14,05)	-0,3 (0,69)	238/0[b]	4.1 (13,94)	-2,3 (0,72)	2,0 [0,2; 3,8] 0,0299	0,195 [0,019; 0,372]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	2,2 (8,33)	-3,8 (0,71)	226/1[b]	3,8 (13,12)	-2,2 (0,73)	-1,6 [-3,4; 0,3] 0,0983	-0,153 [-0,334; 0,028]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	1,7 (7,27)	-4,4 (0,74)	195/0[b]	2,2 (9,61)	-3,7 (0,78)	-0,6 [-2,6; 1,3] 0,5229	-0,063 [-0,255; 0,129]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	1,2 (6,11)	-4,7 (0,76)	158/5[b]	2,7 (11,70)	-3,4 (0,84)	-1,4 [-3,5; 0,8] 0,2066	-0,132 [-0,338; 0,073]
Zyklus 6, Tag 1	181/2	2,2 (8,98)	-3,7 (0,80)	137/1[b]	1,9 (8,79)	-4,0 (0,91)	0,3 [-1,9; 2,6] 0,7683	0,033 [-0,187; 0,253]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	1,1 (8,20)	-4,7 (0,88)	32/1	3,0 (9,73)	-2,7 (1,74)	-2,0 [-5,8; 1,7] 0,2877	-0,197 [-0,562; 0,167]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	2,2 (8,24)	-3,5 (1,01)	17/1	0,0 (0,00)	-6,3 (2,37)	2,8 [-2,2; 7,8] 0,2661	0,276 [-0,211; 0,763]
Zyklus 15, Tag 1	66/2	1,5 (6,90)	-3,9 (1,25)	9/1	0,0 (0,00)	-6,3 (3,20)	2,5 [-4,2; 9,2] 0,4648	0,243 [-0,409; 0,894]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline** **LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline** **LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI]** **p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 18, Tag 1	51/0	0,7 (4,67)	-5,1(1,44)	6/0	0,0 (0,00)	-7,0 (4,22)	1,9 [-6,8; 10,6] 0,6714	0,183 [-0,663; 1,029]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	0,0 (0,00)	-6,1 (1,85)	3/0	0,0 (0,00)	-7,3 (5,82)	1,3 [-10,7; 13,3] 0,8364	0,123 [-1,044; 1,290]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	0,0 (0,00)	-6,1 (2,10)	2/0	0,0 (0,00)	-7,2 (7,17)	1,1 [-13,6; 15,8] 0,8804	0,110 [-1,319; 1,539]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	0,0 (0,00)	-6,0 (3,19)	1/0	0,0 (NA)	-7,1 (10,17)	1,1 [-19,4; 21,6] 0,9161	0,107 [-1,888; 2,102]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	0,0 (0,00)	-5,8 (3,52)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	0,0 (0,00)	-5,3 (3,69)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	0,0 (0,00)	NA	0/0	NA	NA	NA	NA
Dyspnoe								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	25,7 (21,90)	0,4 (1,21)	238/0[b]	23,9 (20,51)	-0,5 (1,26)	0,9 [-2,1; 3,9] 0,5524	0,053 [-0,123; 0,229]
Zyklus 3, Tag 1	238/2[c]	23,1 (22,07)	-1,5 (1,23)	226/1[b]	24,1 (21,78)	-0,2 (1,27)	-1,3 [-4,3; 1,7] 0,3910	-0,078 [-0,258; 0,101]
Zyklus 4, Tag 1	221/0[c]	20,8 (21,03)	-3,1 (1,26)	195/0[b]	21,8 (18,92)	-2,1 (1,32)	-1,0 [-4,2; 2,1] 0,5161	-0,062 [-0,248; 0,125]
Zyklus 5, Tag 1	201/1[c]	17,9 (18,81)	-4,9 (1,29)	158/5[b]	20,7 (19,07)	-1,0 (1,38)	-3,9 [-7,2; -0,6] 0,0219	-0,229 [-0,425; -0,033]
Zyklus 6, Tag 1	181/2[c]	17,2 (17,84)	-5,2 (1,33)	137/1[b]	19,6 (17,06)	-1,7 (1,46)	-3,5 [-7,0; -0,0] 0,0495	-0,207 [-0,414; -0,000]
Zyklus 9, Tag 1	147/0[c]	15,3 (16,72)	-7,1 (1,42)	32/1	16,8 (15,50)	-2,6 (2,41)	-4,5 [-9,6; 0,7] 0,0927	-0,264 [-0,572; 0,044]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 12, Tag 1	107/1[d]	13,2 (15,20)	-8,7 (1,56)	17/1	19,8 (23,04)	-0,4 (3,21)	-8,2 [-15,0; -1,5] 0,0170	-0,490 [-0,891; -0,088]
Zyklus 15, Tag 1	66/2[c]	13,9 (17,32)	-8,1 (1,81)	9/1	17,8 (16,73)	-2,5 (4,12)	-5,6 [-14,2; 3,1] 0,2076	-0,330 [-0,843; 0,183]
Zyklus 18, Tag 1	51/0[c]	15,3 (18,05)	-6,7 (2,01)	6/0	11,1 (12,17)	-2,6 (5,35)	-4,1 [-15,2; 7,1] 0,4728	-0,240 [-0,899; 0,418]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	13,3 (12,85)	-8,9 (2,48)	3/0	29,6 (6,42)	8,1 (7,28)	-17,0 [-32,1; -1,9] 0,0273	-1,006 [-1,898; -0,114]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	15,3 (14,95)	-6,6 (2,75)	2/0	16,7 (23,57)	-3,4 (8,94)	-3,2 [-21,5; 15,1] 0,7332	-0,188 [-1,273; 0,897]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	12,1 (7,78)	-6,3 (4,07)	1/0	11,1 (NA)	-1,2 (12,49)	-5,1 [-30,2; 20,0] 0,6897	-0,302 [-1,791; 1,186]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	11,1 (12,42)	-4,7 (4,43)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	13,9 (11,50)	-2,7 (4,51)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	6,7 (9,94)	-6,0 (5,39)	0/0	NA	NA	NA	NA
Mundschmerzen								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	3,6 (13,92)	1,3 (0,88)	238/0[b]	5,7 (16,19)	4,2 (0,91)	-2,9 [-5,1; -0,7] 0,0107	-0,230 [-0,407; -0,054]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	3,9 (12,71)	1,5 (0,90)	226/1[b]	5,0 (14,52)	3,2 (0,93)	-1,6 [-3,9 0,6] 0,1610	-0,129 [-0,310; 0,052]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	2,1 (9,83)	0,1 (9,93)	195/0[b]	5,3 (15,52)	3,7 (0,98)	-3,6 [-5,9; -1,2] 0,0035	-0,284 [-0,474; -0,094]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	1,8 (8,28)	-0,2 (0,95)	158/5[b]	6,1 (15,82)	4,3 (1,04)	-4,4 [-6,9; -1,9] 0,0006	-0,352 [-0,553; -0,150]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 6, Tag 1	181/2	2,0 (8,68)	-0,0 (0,99)	137/1[b]	4,8 (14,27)	2,5 (1,10)	-2,6 [-5,2; 0,1] 0,0600	0,204 [-0,417; -0,009]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	2,3 (10,07)	0,5 (1,07)	32/1	5,1 (12,14)	3,4 (1,98)	-3,0 [-7,2; 1,3] 0,1760	-0,236 [-0,577; 0,106]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	2,2 (9,42)	0,4 (1,21)	17/1	3,7 (10,78)	-0,4 (2,67)	-0,7 [-4,9; 6,4] 0,7978	0,059 [-0,392; 0,510]
Zyklus 15, Tag 1	66/2	2,5 (8,76)	1,3 (1,46)	9/1	3,3 (10,54)	-0,1 (3,57)	1,4 [-6,1; 9,0] 0,7058	-0,115 [-0,484; 0,715]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	3,9 (10,85)	1,2 (1,63)	6/0	16,7 (27,89)	10,5 (4,36)	-9,2 [-18,4; -0,1] 0,0474	-0,736 [-1,464; -0,008]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	2,2 (8,46)	-1,0 (2,02)	3/0	11,1 (19,25)	0,8 (6,14)	-1,9 [-14,5; 10,8] 0,7731	-0,148 [-1,157; 0,861]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	4,2 (11,26)	2,0 (2,24)	2/0	16,7 (23,57)	6,4 (7,46)	-4,4 [-19,7; 10,9] 0,5739	-0,349 [-1,568; 0,870]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	0,0 (0,00)	-1,3 (3,11)	1/0	0,0 (NA)	2,9 (10,27)	-4,2 [-25,2; 16,8] 0,6940	-0,336 [-2,011; 1,339]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	3,7 (11,11)	NA	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	4,2 (11,79)	NA	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	0,0 (0,00)	NA	0/0	NA	NA	NA	NA
Dysphagie								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	5,7 (15,32)	1,0 (0,90)	238/0[b]	5,0 (14,77)	1,0 (0,93)	0,0 [-2,2; 2,2] 0,9901	0,001 [-0,175; 0,177]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 3, Tag 1	238/2	5,4 (15,65)	0,8 (0,92)	226/1[b]	5,7 (16,93)	1,7 (0,95)	-0,9 [-3,2; 1,4] 0,4328	-0,072 [-0,252; 0,108]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	2,1 (9,30)	-1,8 (0,94)	195/0[b]	5,1 (16,82)	2,0 (0,99)	-3,8 [-6,2; -1,4] 0,0018	-0,301 [-0,489; -0,112]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	2,3 (9,70)	-1,6 (0,97)	158/5[b]	3,7 (12,83)	1,0 (1,04)	-2,6 [-5,1; -0,1] 0,0393	-0,208 [-0,407; -0,010]
Zyklus 6, Tag 1	181/2	2,0 (9,36)	-2,1 (1,00)	137/1[b]	4,1 (13,02)	1,9 (1,10)	-3,9 [-6,6; -1,3] 0,0037	-0,311 [-0,521; -0,101]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	2,5 (10,39)	-1,4 (1,08)	32/1	3,0 (9,72)	-0,3 (1,92)	-1,2 [-5,3; 3,0] 0,5860	-0,091 [-0,420; 0,237]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	2,8 (10,32)	-1,3 (1,18)	17/1	3,7 (10,78)	0,7 (2,51)	-2,0 [-7,3; 3,3] 0,4670	-0,156 [-0,575; 0,264]
Zyklus 15, Tag 1	66/2	2,5 (10,49)	-1,5 (1,41)	9/1	3,3 (10,54)	1,8 (3,35)	-3,3 [-10,4; 3,7] 0,3503	-0,264 [-0,819; 0,291]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	5,2 (15,45)	0,9 (1,59)	6/0	0,0 (0,00)	-3,7 (4,30)	4,6 [-4,4; 13,5] 0,3147	0,362 [-0,344; 1,069]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	1,1 (6,09)	-2,8 (2,01)	3/0	0,0 (0,00)	-5,5 (5,99)	2,7 [-9,6; 14,9] 0,6680	0,211 [-0,756; 1,178]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	4,2 (11,26)	0,7 (2,28)	2/0	0,0 (0,00)	-6,3 (7,34)	7,0 [-7,9; 21,8] 0,3585	0,549 [-0,625; 1,723]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	3,0 (10,05)	-1,3 (3,15)	1/0	0,0 (NA)	-5,1 (10,06)	3,8 [-16,6; 24,3] 0,7123	0,303 [-1,310; 1,916]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	3,7 (11,11)	4,7 (3,41)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	4,2 (11,79)	1,6 (3,58)	0/0	NA	NA	NA	NA

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 36, Tag 1	5/0	0,0 (0,00)	NA	0/0	NA	NA	NA	NA
Periphere Neuropathie								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	9,1 (20,07)	1,5 (1,52)	238/0[b]	15,3 (24,41)	7,1 (1,58)	-5,6 [-9,2; -1,9] 0,0032	-0,265 [-0,440; -0,089]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	7,8 (17,10)	-0,5 (1,55)	226/1[b]	16,6 (24,96)	8,5 (1,60)	-9,0 [-12,8; -5,2] < 0,0001	-0,429 [-0,608; -0,250]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	9,5 (19,21)	1,4 (1,58)	195/0[b]	19,0 (25,98)	11,3 (1,66)	-9,9 [-13,8; -6,0] < 0,0001	-0,473 [-0,659; -0,287]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	8,4 (17,92)	0,4 (1,61)	158/5[b]	18,8 (26,20)	12,3 (1,73)	-11,9 [-16,0; -7,8] < 0,0001	-0,566 [-0,761; -0,372]
Zyklus 6, Tag 1	181/2	8,9 (17,80)	0,9 (1,66)	137/1[b]	20,5 (28,00)	13,0 (1,82)	-12,1 [-16,4; -7,9] < 0,0001	-0,578 [-0,782; -0,374]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	8,6 (17,92)	-0,2 (1,75)	32/1	13,1 (18,52)	12,0 (2,88)	-12,2 [-18,4; -6,0] 0,0001	-0,582 [-0,879; -0,285]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	8,6 (20,06)	-0,7 (1,88)	17/1	9,3 (15,36)	8,6 (3,70)	-9,3 [-17,1; -1,4] 0,0206	-0,441 [-0,815; -0,068]
Zyklus 15, Tag 1	66/2	6,4 (17,52)	-2,7 (2,15)	9/1	3,3 (10,54)	4,8 (4,74)	-7,4 [-17,4; 2,6] 0,1441	-0,354 [-0,830; 0,122]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	8,5 (18,67)	-1,6 (2,37)	6/0	5,6 (13,61)	2,6 (6,03)	-4,2 [-16,8; 8,3] 0,5077	-0,201 [-0,800; 0,397]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	11,1 (22,03)	0,1 (2,79)	3/0	11,1 (19,25)	10,2 (7,92)	-10,1 [-26,5; 6,4] 0,2279	-0,479 [-1,259; 0,302]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	12,5 (23,70)	1,3 (3,11)	2/0	16,7 (23,57)	24,6 (9,87)	-23,3 [-43,7; -3,0] 0,0249	-1,107 [-2,074; -0,141]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 27, Tag 1	10/1	9,1 (30,15)	-3,6 (4,33)	1/0	33,3 (NA)	30,8 (14,09)	-34,4 [-62,4; -6,5] 0,0161	-1,635 [-2,963; 0,308]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	11,1 (33,33)	-7,9 (5,25)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	12,5 (35,36)	-6,0 (5,84)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	26,7 (43,46)	-1,4 (9,13)	0/0	NA	NA	NA	NA
Alopezie								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	3,1 (10,94)	-3,5 (1,67)	238/0[c]	22,4 (32,00)	15,6 (1,74)	-19,1 [-23,3; -14,9] < 0,0001	-0,805 [-0,980; -0,629]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	3,6 (12,79)	-3,1 (1,70)	226/1[b]	27,8 (34,04)	20,8 (1,75)	-23,9 [-28,1; -19,6] < 0,0001	-1,006 [-1,184; -0,827]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	4,8 (14,80)	-2,0 (1,74)	195/0[b]	25,0 (33,05)	17,6 (1,82)	-19,6 [-24,0; -15,2] < 0,0001	-0,827 [-1,013; -0,642]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	4,6 (16,64)	-2,6 (1,79)	158/5[b]	25,2 (32,31)	19,7 (1,92)	-22,2 [-26,9; -17,6] < 0,0001	-0,937 [-1,133; -0,741]
Zyklus 6, Tag 1	181/2	4,4 (15,00)	-2,7 (1,86)	137/1[b]	24,4 (32,10)	17,5 (2,05)	-20,2 [-25,1; -15,2] < 0,0001	-0,851 [-1,059; -0,642]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	2,7 (12,03)	-3,8 (1,99)	32/1	7,1 (13,84)	10,9 (3,26)	-14,7 [-21,8; -7,5] < 0,0001	-0,618 [-0,920; -0,317]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	1,9 (7,67)	-3,6 (2,21)	17/1	7,4 (14,26)	8,0 (4,55)	-11,6 [-21,3; -1,9] 0,0188	-0,490 [-0,898; -0,081]
Zyklus 15, Tag 1	66/2	2,5 (8,76)	-4,0 (2,63)	9/1	3,3 (10,54)	3,8 (6,16)	-7,8 [-20,8; 5,1] 0,2363	-0,330 [-0,876; 0,216]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	2,6 (9,05)	-3,8 (3,03)	6/0	5,6 (13,61)	8,2 (8,04)	-12,0 [-28,8; 4,7] 0,1596	-0,507 [-1,214; 0,200]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 21, Tag 1	27/3	1,1 (6,09)	-4,9 (3,74)	3/0	11,1 (19,25)	9,7 (11,13)	-14,6 [-37,6; 8,4] 0,2137	-0,615 [-1,585; 0,355]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	1,4 (6,80)	-4,5 (4,33)	2/0	16,7 (23,57)	11,2 (14,14)	-15,7 [-44,7; 13,3] 0,2882	-0,662 [-1,885; 0,560]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	3,0 (10,05)	-0,8 (5,85)	1/0	0,0 (NA)	8,2 (19,33)	-9,0 [-48,7; 30,7] 0,6563	-0,380 [-2,052; 1,293]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	0,0 (0,00)	-0,9 (6,84)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	0,0 (0,00)	NA	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	0,0 (0,00)	NA	0/0	NA	NA	NA	NA
Brustschmerzen								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	16,7 (22,04)	-3,8 (1,38)	238/0[b]	17,8 (25,73)	-2,1 (1,43)	-1,7 [-5,1; 1,7] 0,3372	-0,086 [-0,262; 0,090]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	14,9 (21,49)	-5,8 (1,40)	225/2[e]	15,7 (23,73)	-4,1 (1,45)	-1,7 [-5,2; 1,8] 0,3347	-0,089 [-0,268; 0,091]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	13,3 (21,43)	-7,2 (1,44)	195/0[b]	11,5 (19,14)	-8,1 (1,52)	0,8 [-2,8; 4,5] 0,6563	0,043 [-0,146; 0,231]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	12,9 (20,75)	-7,5 (1,49)	158/5[b]	13,7 (21,19)	-5,7 (1,61)	-1,8 [-5,7; 2,1] 0,3555	-0,094 [-0,294; 0,106]
Zyklus 6, Tag 1	181/2	11,7 (19,40)	-8,7 (1,54)	136/2[f]	9,2 (16,98)	-9,6 (1,71)	0,9 [-3,2; 5,0] 0,6802	0,044 [-0,167; 0,256]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	10,4 (18,22)	-9,5 (1,64)	32/1	7,1 (13,84)	-9,8 (2,93)	0,3 [-6,0; 6,7] 0,9147	0,018 [-0,307; 0,343]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	6,8 (14,24)	-11,8 (1,80)	17/1	7,4 (24,40)	-10,6 (3,81)	-1,3 [-9,3; 6,8] 0,7598	-0,065 [-0,479; 0,350]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 15, Tag 1	66/2	4,9 (11,89)	-13,4 (2,10)	9/1	0,0 (0,00)	-17,1 (4,94)	3,7 [-6,7; 14,1] 0,4891	0,188 [-0,346; 0,722]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	6,5 (13,37)	-13,2 (2,36)	6/0	0,0 (0,00)	-17,0 (6,43)	3,8 [-9,6; 17,2] 0,5774	0,195 [-0,492; 0,882]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	7,8 (14,34)	-11,1 (2,87)	3/0	0,0 (0,00)	-16,9 (8,92)	5,8 [-12,6; 24,2] 0,5337	0,299 [-0,644; 1,242]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	4,2 (11,26)	-14,0 (2,87)	2/0	0,0 (0,00)	-18,1 (9,55)	4,1 [-15,5; 23,7] 0,6791	0,211 [-0,793; 1,215]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	6,1 (13,48)	-14,0 (4,08)	1/0	0,0 (NA)	-5,5 (13,35)	-8,5 [-35,9; 18,8] 0,5385	-0,437 [-1,835; 0,962]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	3,7 (11,11)	-15,4 (4,28)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	0,0 (0,00)	-12,4 (4,51)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	0,0 (0,00)	-19,2 (6,14)	0/0	NA	NA	NA	NA
Schmerzen in Arm / Schulter								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	16,9 (25,81)	0,8 (1,49)	238/0[b]	15,0 (24,20)	-0,8 (1,54)	1,6 [-2,1; 5,3] 0,4081	0,074 [-0,102; 0,250]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	11,7 (21,19)	-4,2 (1,52)	226/1[b]	15,6 (25,14)	-0,1 (1,56)	-4,0 [-7,8; -0,3] 0,0366	-0,192 [-0,372; -0,012]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	13,1 (22,33)	-2,7 (1,56)	195/0[b]	12,1 (21,82)	-2,9 (1,64)	0,2 [-3,8; 4,2] 0,9178	0,010 [-0,179; 0,198]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	12,5 (22,23)	-3,5 (1,61)	158/5[b]	13,3 (23,87)	-0,7 (1,74)	-2,8 [-7,0; 1,4] 0,1965	-0,132 [-0,331; 0,068]
Zyklus 6, Tag 1	181/2	12,9 (22,02)	-3,3 (1,66)	136/2[f]	11,8 (21,61)	-2,0 (1,85)	-1,3 [-5,7; 3,2] 0,5788	-0,060 [-0,272; 0,152]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline** **LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline** **LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI]** **p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 9, Tag 1	147/0	12,5 (23,48)	-3,5 (1,80)	32/1	11,1 (18,00)	-4,0 (3,24)	0,5 [-6,5; 7,5] 0,8900	0,023 [-0,308; 0,355]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	11,4 (22,40)	-2,9 (1,99)	17/1	9,3 (25,06)	-6,5 (4,29)	3,6 [-5,4; 12,7] 0,4310	0,173 [-0,258; 0,603]
Zyklus 15, Tag 1	65/3	11,3 (22,01)	-3,0 (2,36)	9/1	3,3 (10,54)	-5,6 (5,75)	2,6 [-9,4; 14,6] 0,6723	0,123 [-0,448; 0,695]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	12,4 (25,79)	-2,9 (2,58)	6/0	11,1 (17,21)	-2,0 (6,83)	-0,9 [-15,2; 13,3] 0,8991	-0,044 [-0,719; 0,632]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	10,0 (17,83)	-1,7 (3,17)	3/0	11,1 (19,25)	-1,3 (9,51)	-0,4 [-20,1; 19,3] 0,9701	-0,018 [-0,950; 0,915]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	11,1 (18,82)	-6,0 (3,41)	2/0	0,0 (0,00)	-6,4 (11,04)	0,4 [-22,4; 23,2] 0,9717	0,019 [-1,058; 1,097]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	3,0 (10,05)	-0,1 (4,55)	1/0	33,3 (NA)	14,2 (15,04)	-14,4 [-45,3; 16,5] 0,3588	-0,677 [-2,134; 0,780]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	7,4 (22,22)	-0,0 (5,18)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	8,3 (23,57)	-0,9 (5,54)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	0,0 (0,00)	-1,7 (6,15)	0/0	NA	NA	NA	NA
Andere Schmerzen								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	15,4 (23,52)	-0,7 (1,63)	238/0[g]	18,9 (27,59)	0,9 (1,70)	-1,5 [-5,6; 2,5] 0,4489	-0,068 [-0,245; 0,108]
Zyklus 3, Tag 1	237/3	12,8 (23,49)	-2,8 (1,66)	225/2[g]	17,2 (26,67)	-0,5 (1,72)	-2,3 [-6,4; 1,8] 0,2674	-0,102 [-0,282; 0,078]
Zyklus 4, Tag 1	220/1	13,0 (21,62)	-2,7 (1,69)	195/0[g]	15,7 (27,35)	-0,6 (1,79)	-2,1 [-6,4; 2,2] 0,3363	-0,092 [-0,280; 0,096]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline** **LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline** **LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI]** **p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 5, Tag 1	201/1	10,6 (19,63)	-4,5 (1,74)	158/5[g]	14,7 (24,87)	-0,9 (1,88)	-3,6 [-8,1; 0,9] 0,1151	-0,158 [-0,355; 0,039]
Zyklus 6, Tag 1	181/2	11,7 (20,32)	-3,4 (1,79)	137/1[g]	16,7 (24,91)	1,0 (1,98)	-4,4 [-9,1; 0,3] 0,0665	-0,194 [-0,401; 0,013]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	11,1 (21,49)	-3,6 (1,91)	32/1	9,1 (19,14)	-3,2 (3,29)	-0,4 [-7,5; 6,7] 0,9110	-0,018 [-0,331; 0,295]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	9,6 (18,82)	-5,1 (2,08)	17/1	14,8 (26,13)	-0,1 (4,25)	-5,1 [-14,1; 4,0] 0,2710	-0,223 [-0,619; 0,174]
Zyklus 15, Tag 1	65/3	7,4 (16,13)	-5,7 (2,45)	9/1	16,7 (23,57)	0,1 (5,64)	-5,8 [-17,6; 6,1] 0,3375	-0,255 [-0,776; 0,266]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	5,2 (13,94)	-8,2 (2,73)	6/0	11,1 (27,22)	-8,6 (7,16)	0,3 [-14,6; 15,2] 0,9672	0,014 [-0,642; 0,669]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	4,4 (14,47)	-7,7 (3,36)	3/0	22,2 (38,49)	4,1 (10,12)	-11,8 [-32,7; 9,1] 0,2681	-0,518 [-1,437; 0,400]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	9,7 (15,48)	-3,2 (3,79)	2/0	0,0 (0,00)	-3,3 (12,34)	0,1 [-25,2; 25,4] 0,9950	0,004 [-1,109; 1,116]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	9,1 (15,57)	-1,1 (5,06)	1/0	0,0 (NA)	-16,7 (16,66)	15,6 [-18,9; 50,2] 0,3738	0,685 [-0,831; 2,200]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	11,1 (23,57)	-1,2 (5,76)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	8,3 (23,57)	-2,4 (5,91)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	6,7 (14,91)	1,8 (7,23)	0/0	NA	NA	NA	NA

Die Analysen basieren auf einem MMRM; imputiert wurde mittels LOCF.

a: KI mit zugehörigem p-Wert basiert auf dem Behandlungsunterschied (Cemiplimab vs. CTx) der LS-MWD unter Verwendung des MMRM-Modells mit Behandlungsarm und Baseline-Wert, Histologie- und geografische Region-Strata, Visite, Behandlung zur Visite, Baseline-Wert zur Visite als feste Faktoren

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**

b: Änderungen von Zyklus 2 bis Zyklus 6 für 237/0, 225/1, 194/0, 157/5 bzw. 136/1 Patienten verfügbar.
c: Änderungen von Zyklus 3 bis Zyklus 9 für 237/2, 220/0, 200/1, 180/2 bzw. 146/0 Patienten sowie für Zyklus 15 und Zyklus 18 für 65/2 bzw. 50/0 Patienten verfügbar.
d: Änderung zu Zyklus 12 für 107/0 Patienten verfügbar.
e: Änderung zu Zyklus 3 für 224/2 verfügbar.
f: Änderung zu Zyklus 6 für 135/2 Patienten verfügbar.
g: Änderungen von Zyklus 2 bis Zyklus 6 für 236/0, 224/2, 193/0, 157/5 bzw. 136/1 Patienten verfügbar.

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: EORTC QLQ-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz *(least square-mean value difference*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell für Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; NA: Nicht zutreffend (*not applicable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SE: Standardfehler (*standard error*); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges‘ g; StD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 zeigten die mittels MMRM-Analysen berechneten Veränderungen des EORTC QLQ-LC13 zu den einzelnen Zyklen gegenüber Baseline für „Periphere Neuropathie“ und „Alopezie“ bis Zyklus 12 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cemiplimab. Für „Husten“, „Dyspnoe“, „Mundschmerzen“, „Dysphagie“ und „Schmerzen in Arm / Schulter“ wurden vereinzelt statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cemiplimab registriert. Für „Hämoptoe“ fielen die Unterschiede für die Zyklen 2 und 3 statistisch signifikant zugunsten von CTx aus. Für „Brustschmerzen“ und „Andere Schmerzen“ traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen auf (Tabelle 4-46).

Die zugehörigen Longitudinalplots sind in Abbildung 4-51, Abbildung 4-52, Abbildung 4-53, Abbildung 4-54, Abbildung 4-55, Abbildung 4-56, Abbildung 4-57, Abbildung 4-58, Abbildung 4-59 und Abbildung 4-60 dargestellt.

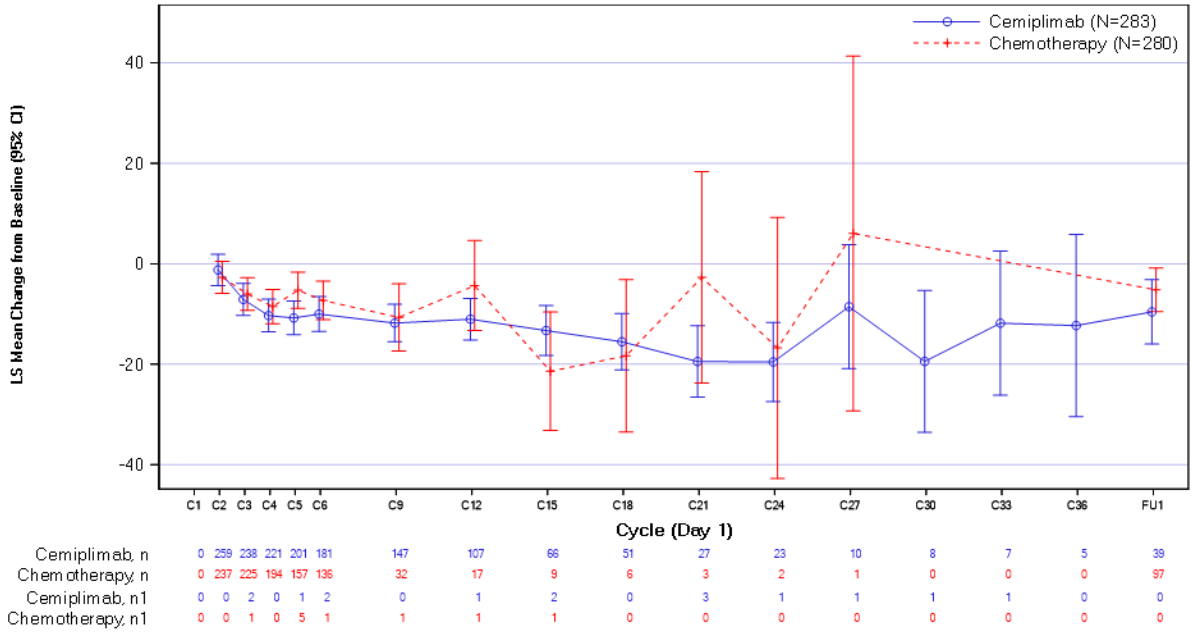


Abbildung 4-51: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

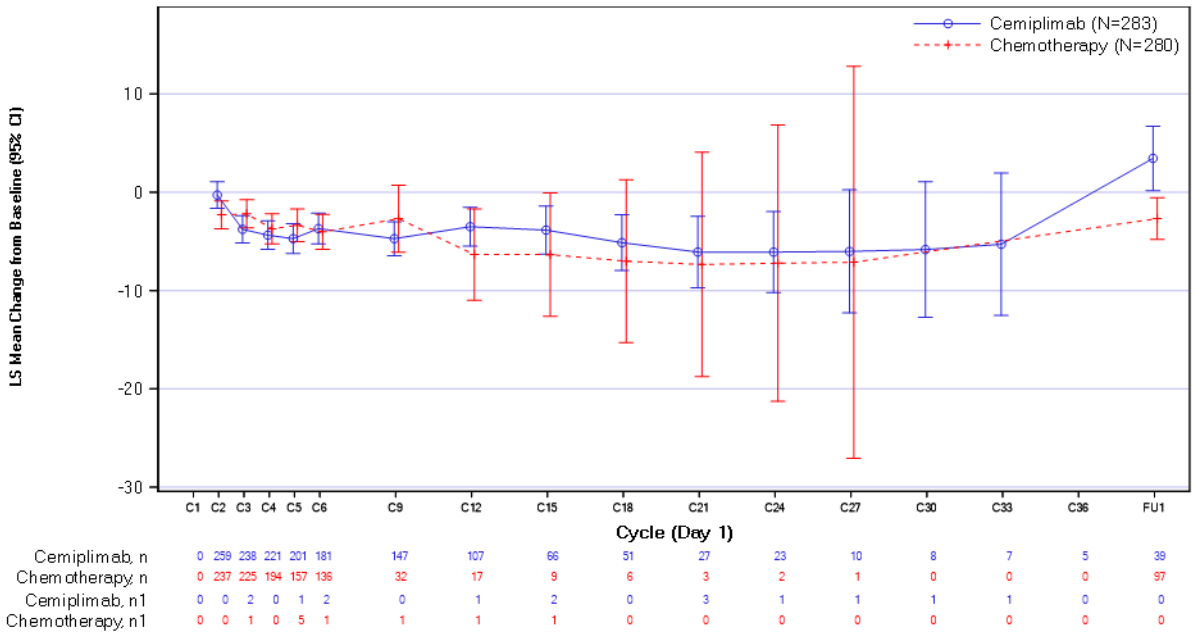


Abbildung 4-52: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

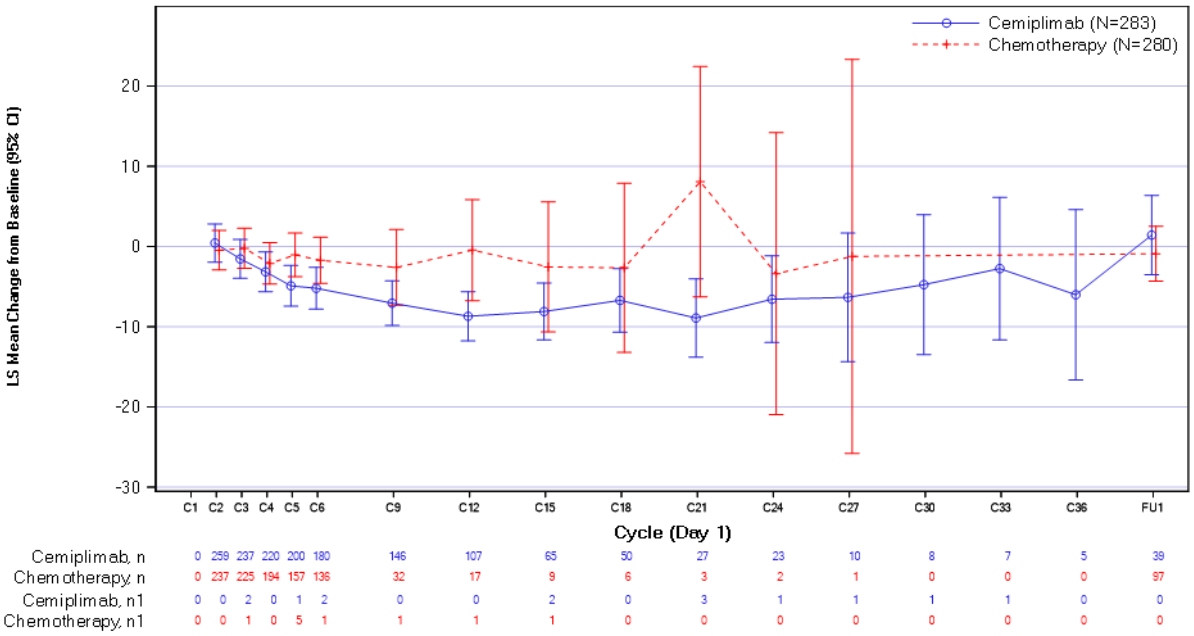


Abbildung 4-53: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

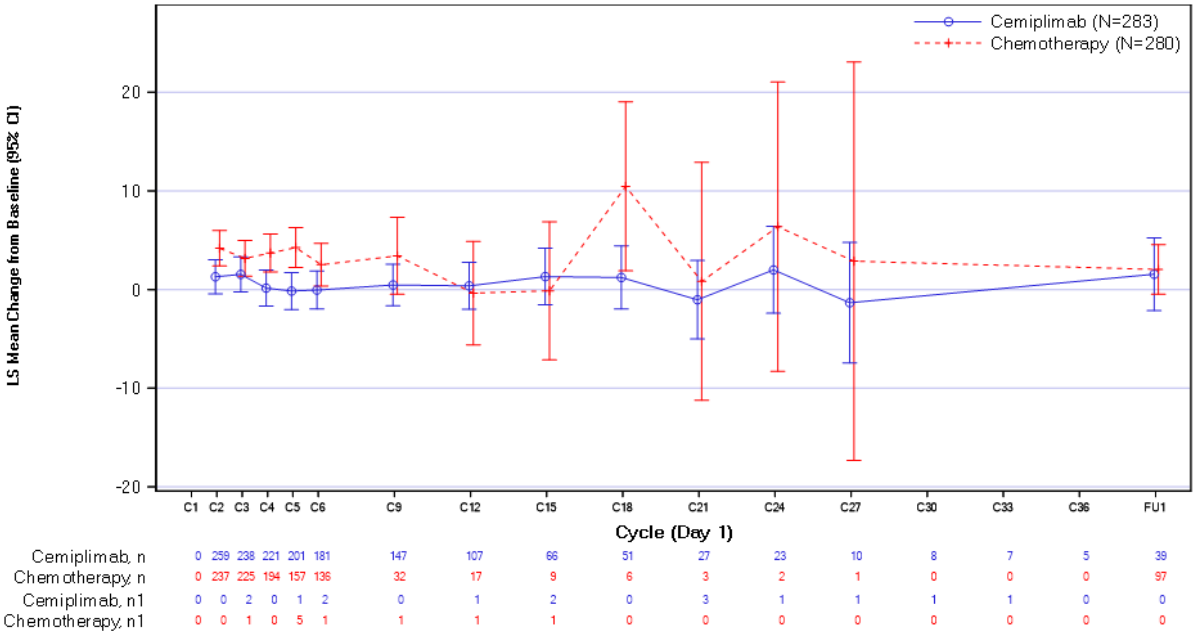


Abbildung 4-54: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

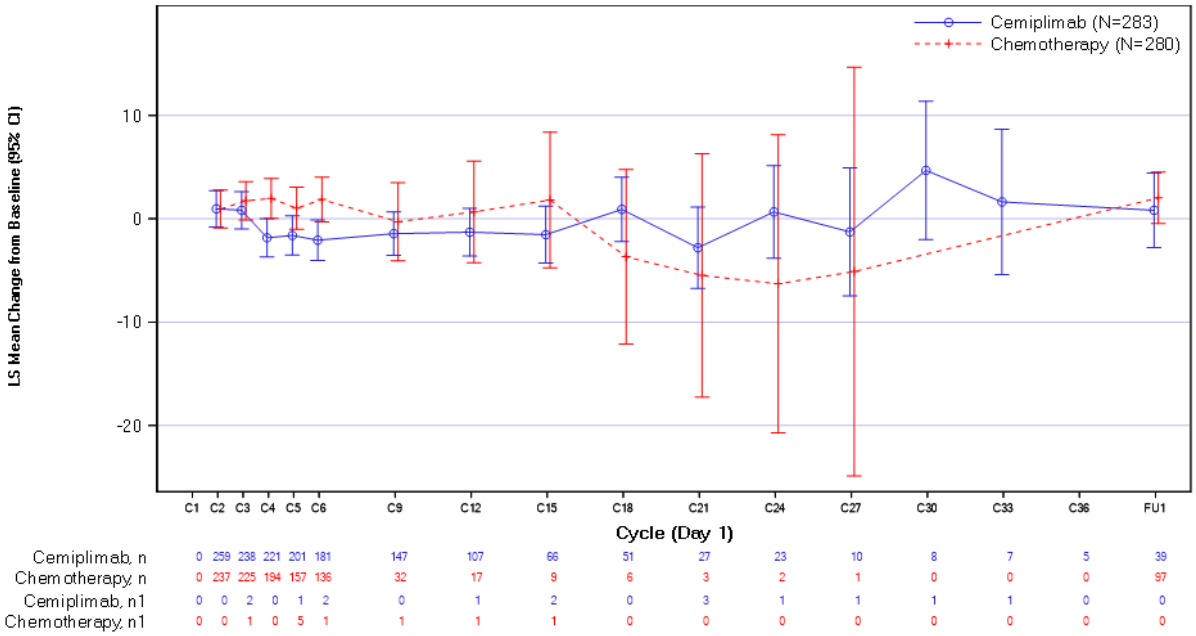


Abbildung 4-55: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

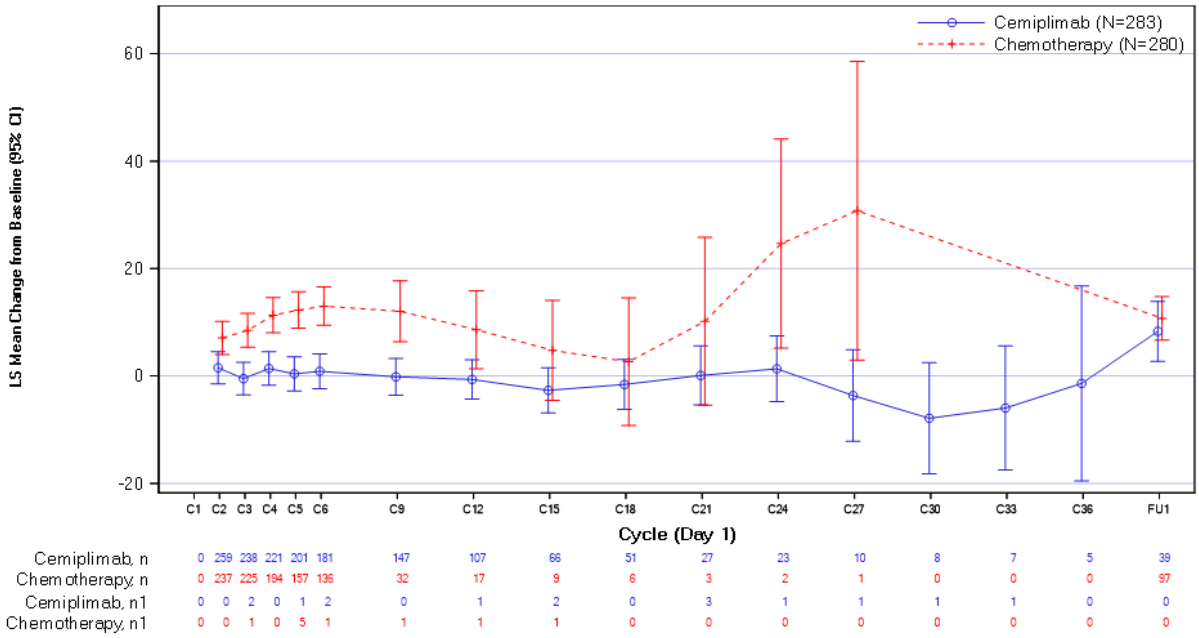


Abbildung 4-56: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

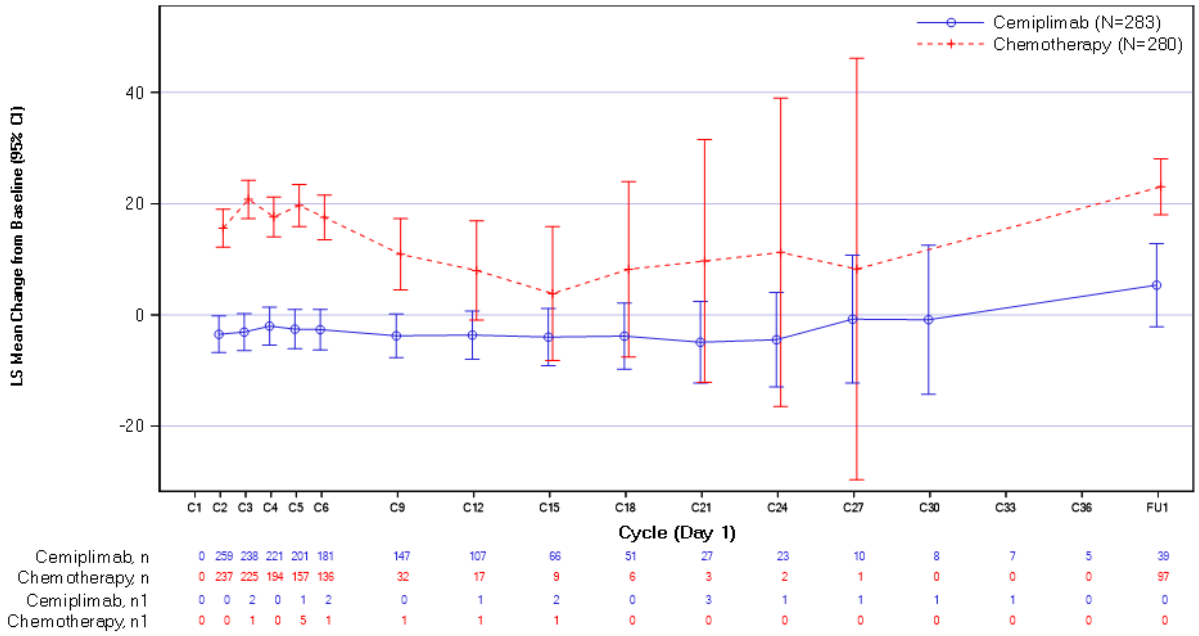


Abbildung 4-57: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

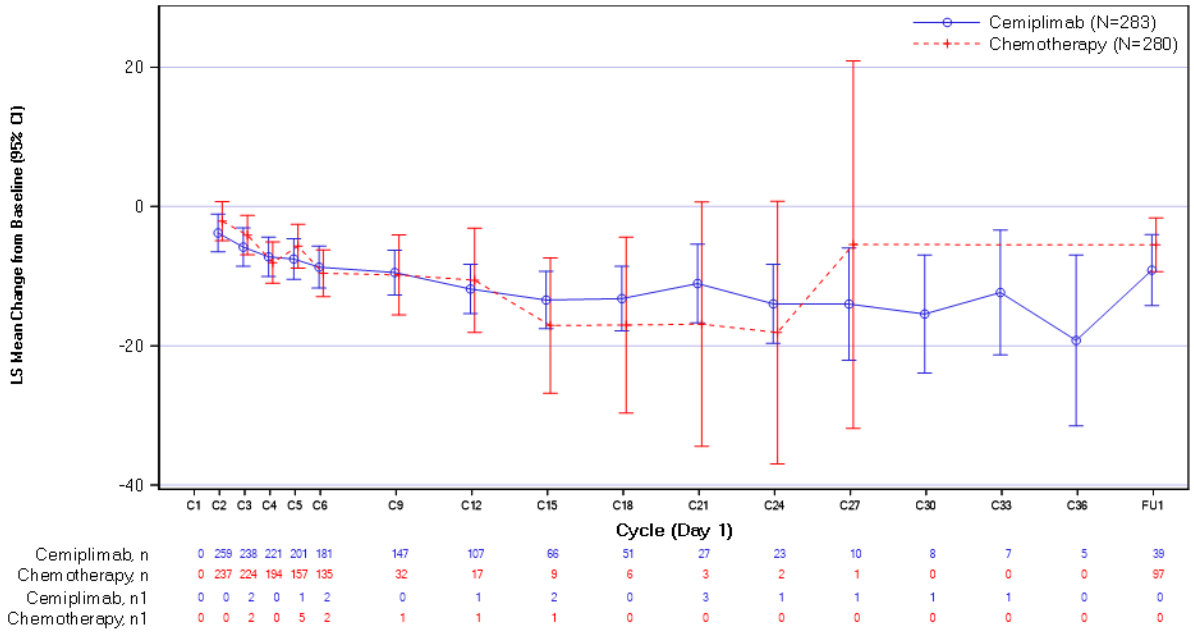


Abbildung 4-58: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

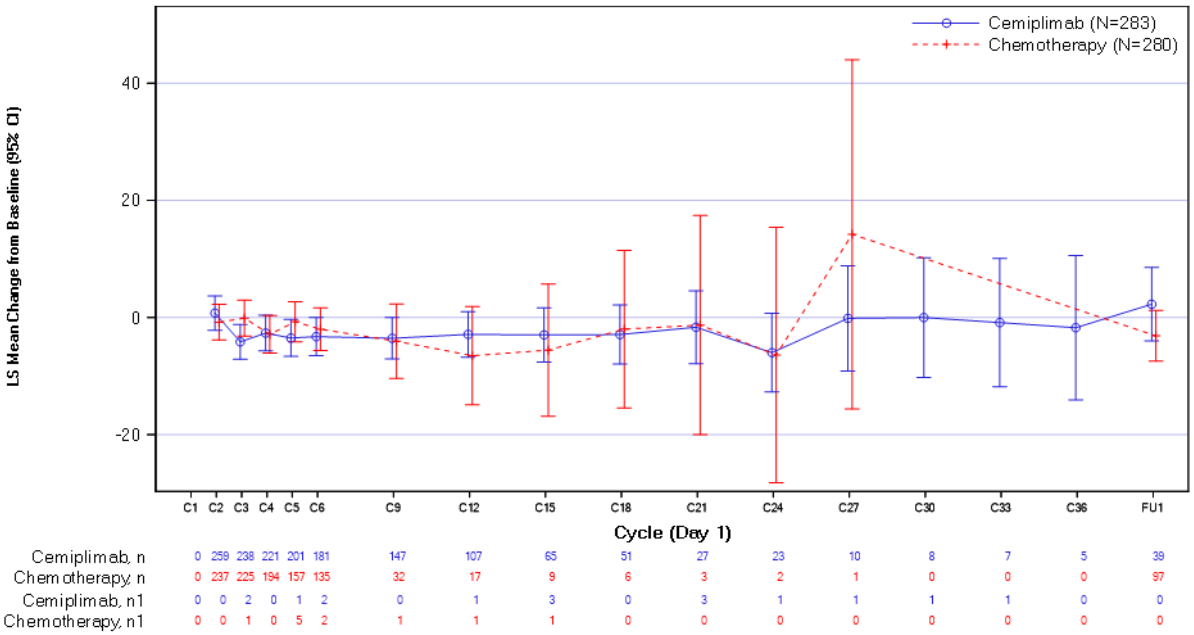


Abbildung 4-59: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

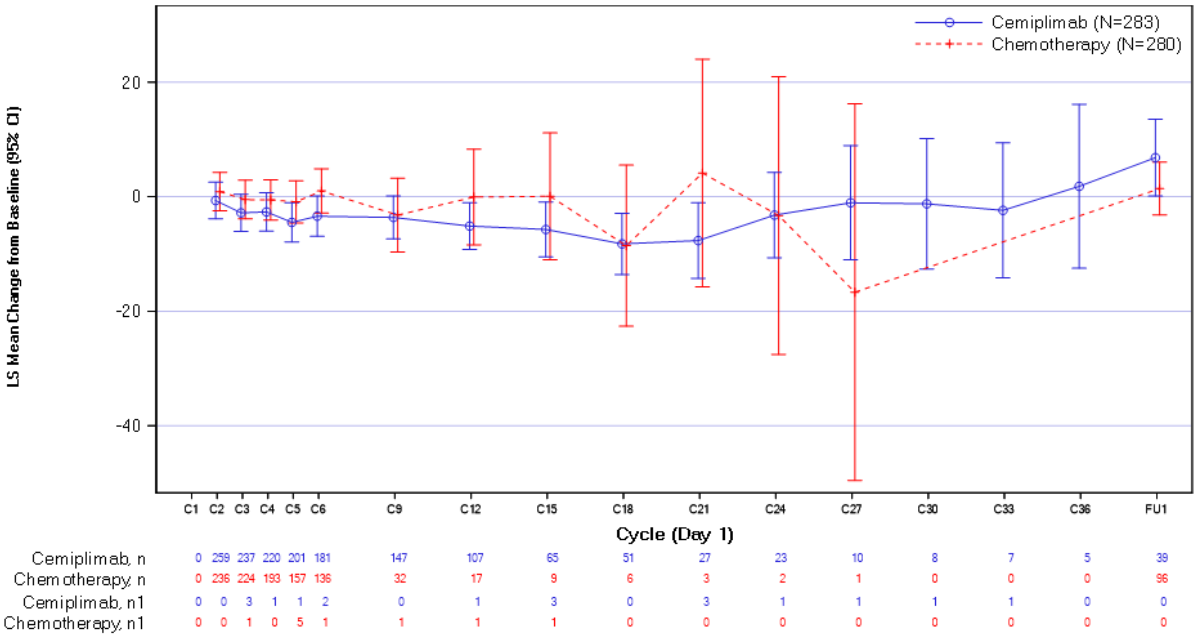


Abbildung 4-60: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Cemiplimab				**CTx**				**Cemiplimab vs. CTx**	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Husten									
283	82 (29,0)	201 (71,0)	16,10 [9,76; NC]	280	68 (24,3)	212 (75,7)	NC [8,18; NC]	1,057 [0,762; 1,468]	0,7393
Hämoptoe									
283	42 (14,8)	241 (85,2)	NC [NC; NC]	280	40 (14,3)	240 (85,7)	NC [NC; NC]	0,773 [0,493; 1,210]	0,2595

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Dyspnoe									
283	130 (45,9)	153 (54,1)	5,65 [2,63; 9,69]	280	118 (42,1)	162 (57,9)	3,48 [2,79; 4,99]	0,943 [0,732; 1,215]	0,6515
Mundschmerzen									
283	46 (16,3)	237 (83,7)	NC [20,07; NC]	280	54 (19,3)	226 (80,7)	NC [NC; NC]	0,607 [0,403; 0,913]	0,0165
Dysphagie									
238	46 (16,3)	237 (83,7)	NC [NC; NC]	280	47 (16,8)	233 (83,2)	NC [7,95; NC]	0,726 [0,475; 1,110]	0,1395
Periphere Neuropathie									
283	82 (29,0)	201 (71,0)	20,50 [15,97; NC]	280	115 (41,1)	165 (58,9)	4,17 [2,79; 5,95]	0,463 [0,345; 0,621]	< 0,0001
Alopezie									
283	44 (15,5)	239 (84,5)	NC [NC; NC]	280	138 (49,3)	142 (50,7)	2,14 [1,45; 2,83]	0,182 [0,128; 0,259]	< 0,0001
Brustschmerzen									
283	61 (21,6)	222 (78,4)	NC [NC; NC]	280	78 (27,9)	202 (72,1)	NC [6,44; NC]	0,592 [0,421; 0,833]	0,0027
Schmerzen in Arm / Schulter									
283	82 (29,0)	201 (71,0)	NC [NC; NC]	280	78 (27,9)	202 (72,1)	NC [NC; NC]	0,876 [0,641; 1,198]	0,4082
Andere Schmerzen									
283	90 (31,8)	193 (68,2)	20,30 [13,14; NC]	280	77 (27,5)	203 (72,5)	NC [5,36; NC]	0,911 [0,668; 1,243]	0,5566

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer.
b: Cox-Proportional-Hazard Modell, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) anhand IWRS (Cemiplimab vs. CTx).

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: EORTC QLQ-Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 wurden die Mediane für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für die Mehrzahl der Symptome des EORTC QLQ-LC13 nicht erreicht. Für die übrigen Symptome lag die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte im Cemiplimab-Arm zwischen 5,65 Monaten für „Dyspnoe“ und 20,50 Monaten für „Periphere Neuropathie“ und im CTx-Arm zwischen 2,14 Monaten für „Alopezie“ und 4,17 Monaten für „Periphere Neuropathie“. Statistisch signifikante Unterschiede traten für die Symptome „Periphere Neuropathie“, „Alopezie“, „Brustschmerzen“ und „Mundschmerzen“ zugunsten von Cemiplimab auf (Tabelle 4-47).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-61, Abbildung 4-62, Abbildung 4-63, Abbildung 4-64, Abbildung 4-65, Abbildung 4-66, Abbildung 4-67, Abbildung 4-68, Abbildung 4-69 und Abbildung 4-70 dargestellt.

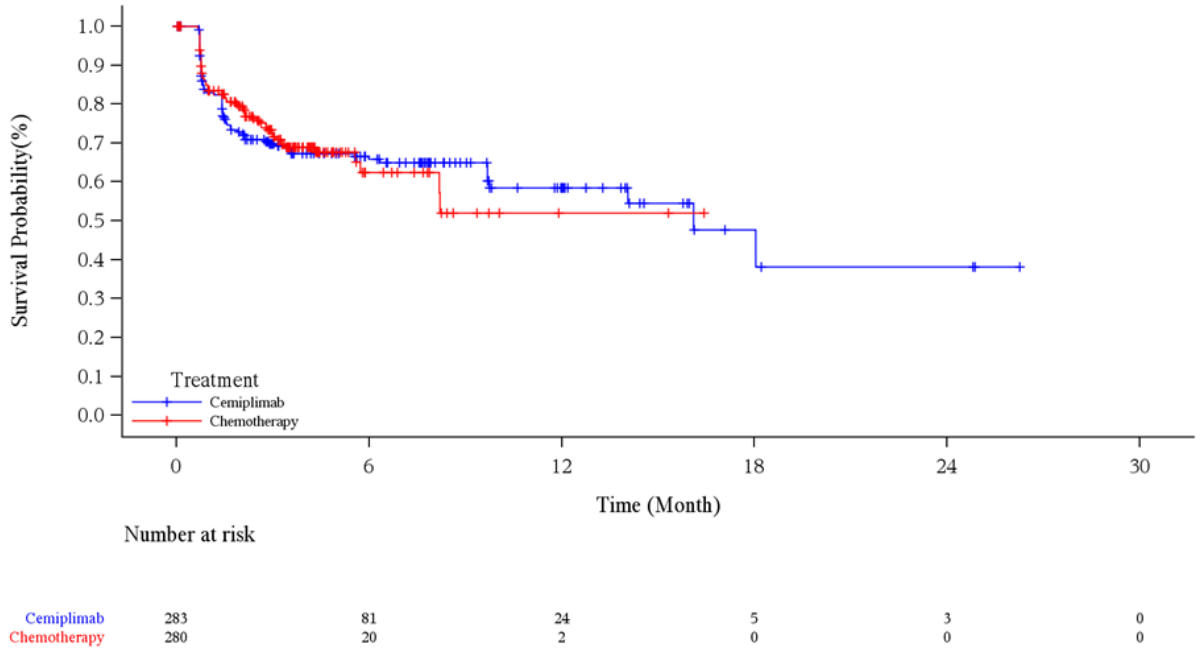


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Husten) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020
EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

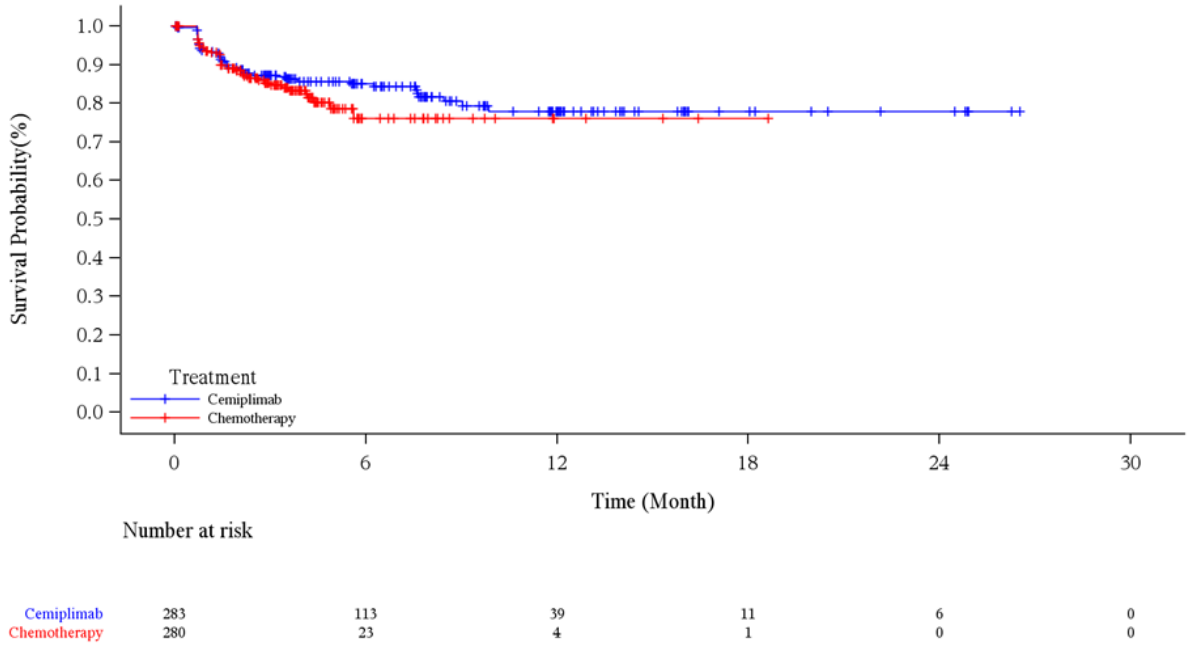


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Hämoptoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

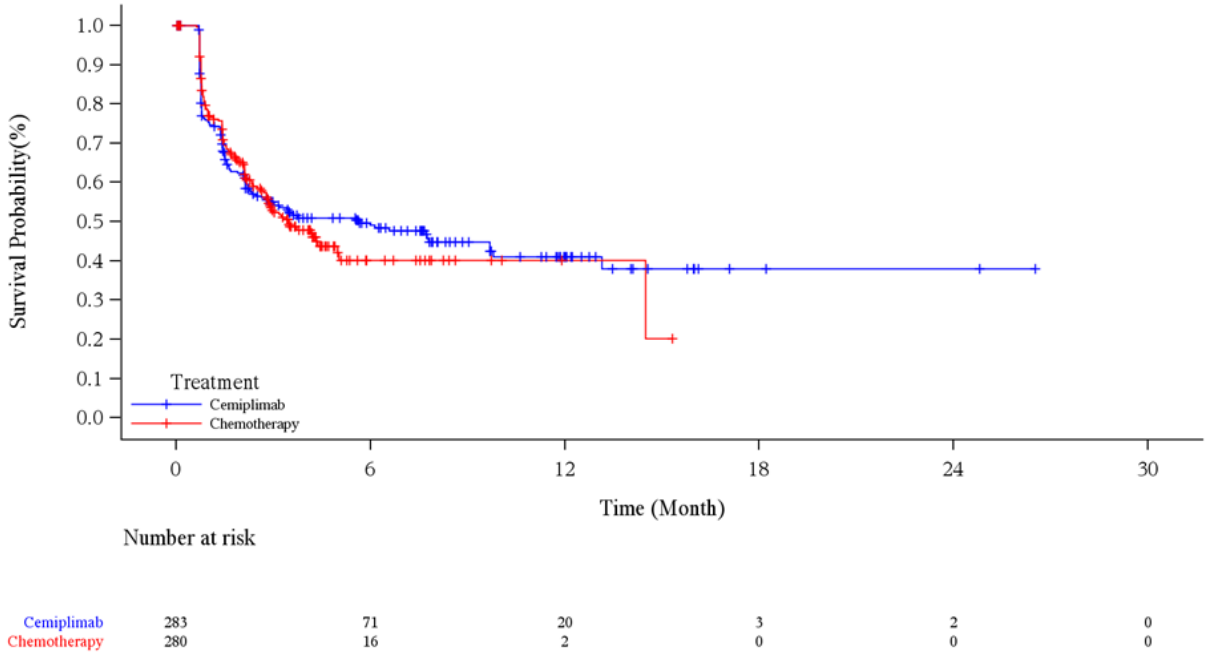


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Dyspnoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

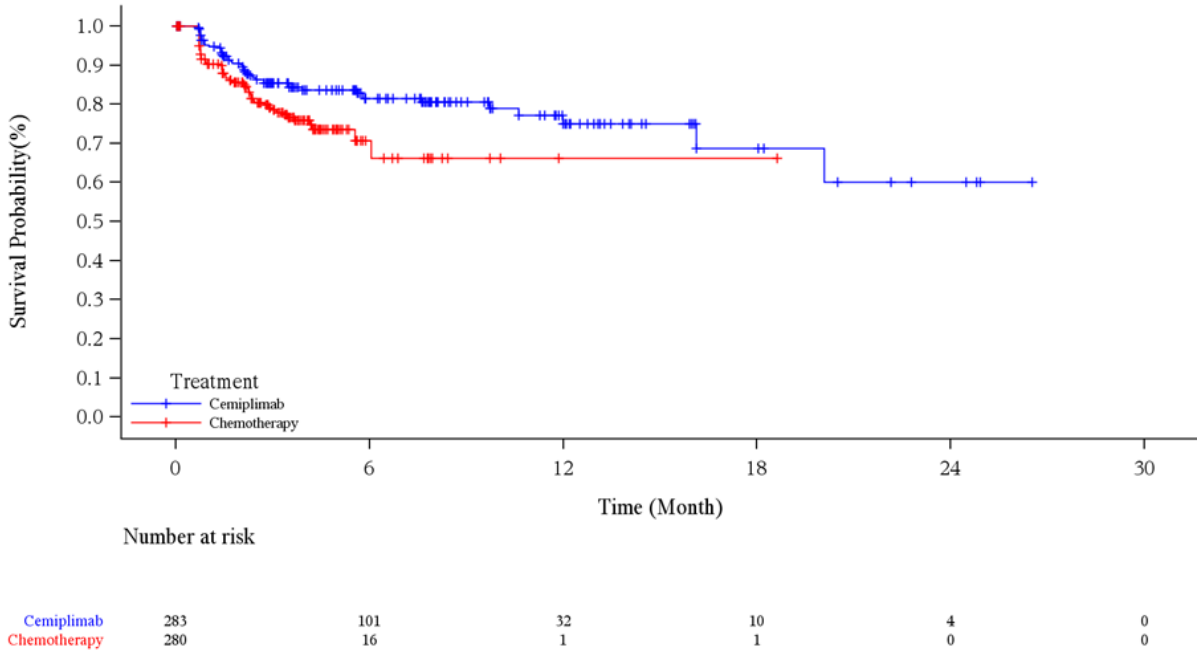


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Mundschmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

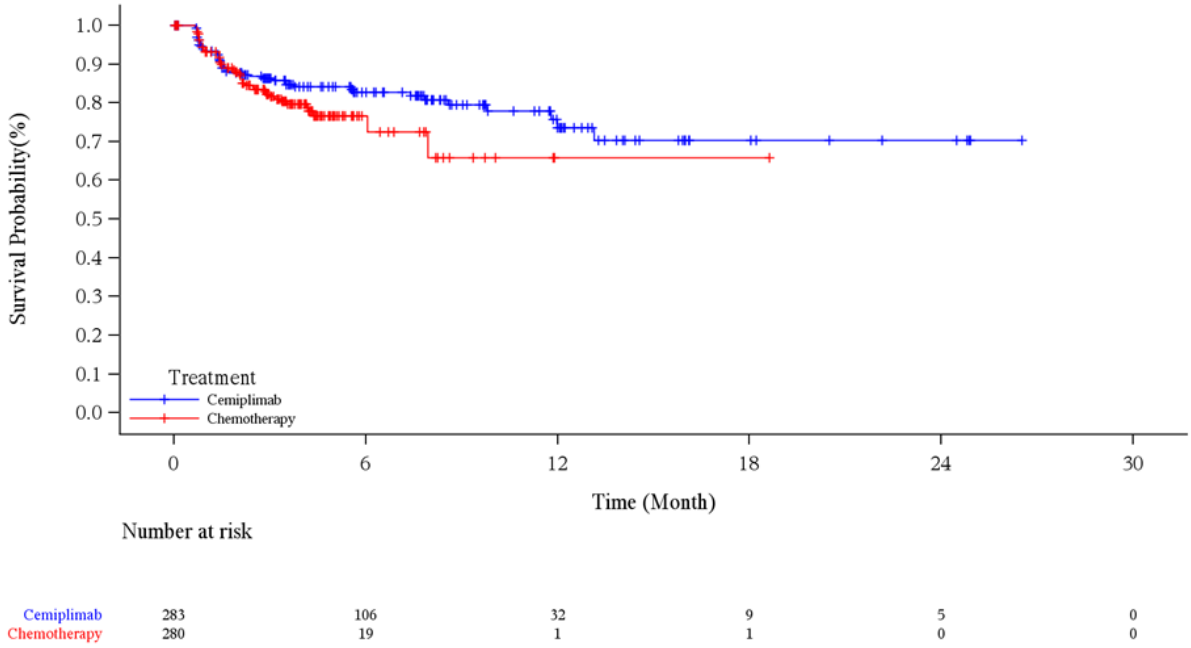


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Dysphagie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

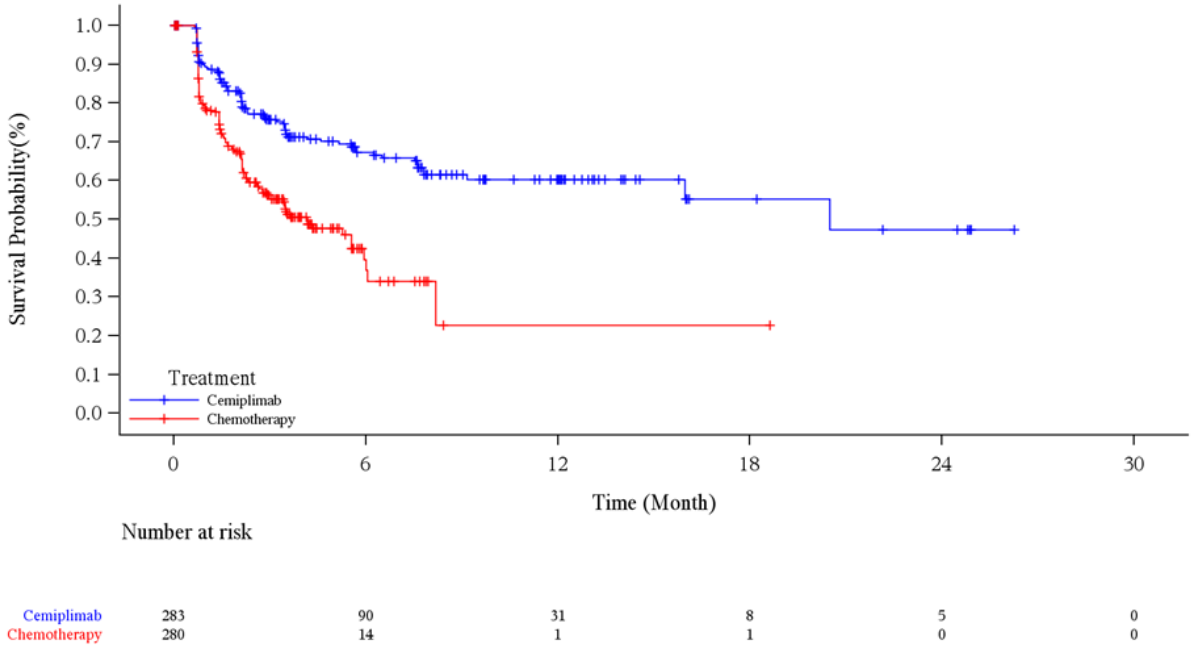


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Periphere Neuropathie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

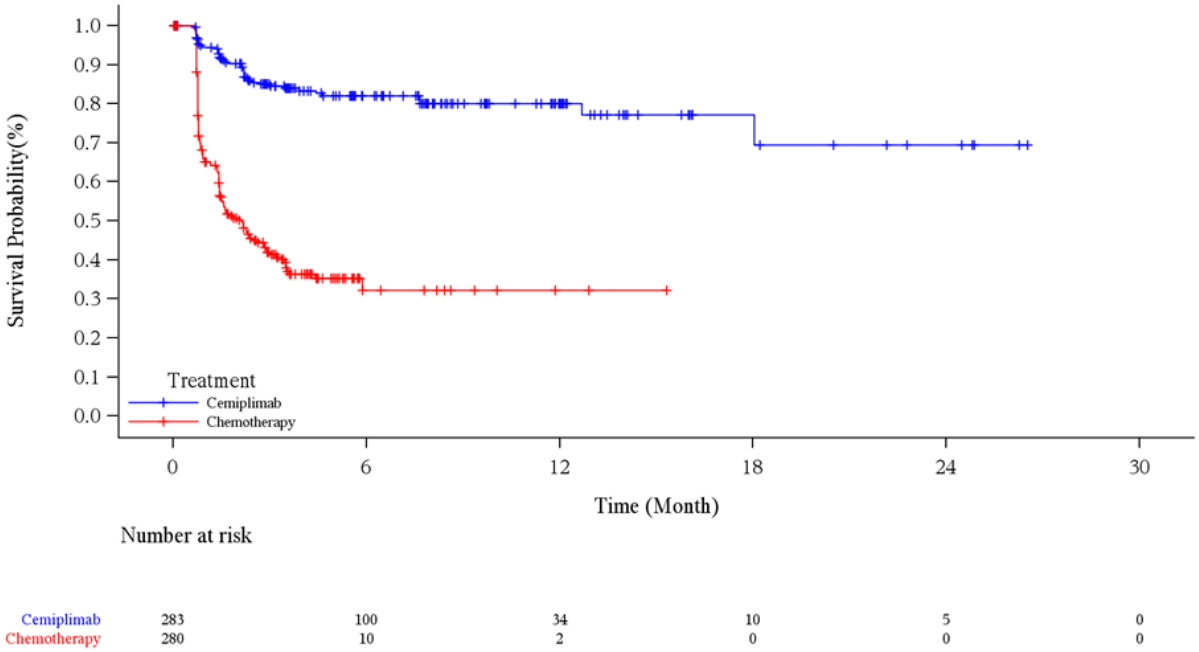


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Alopezie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

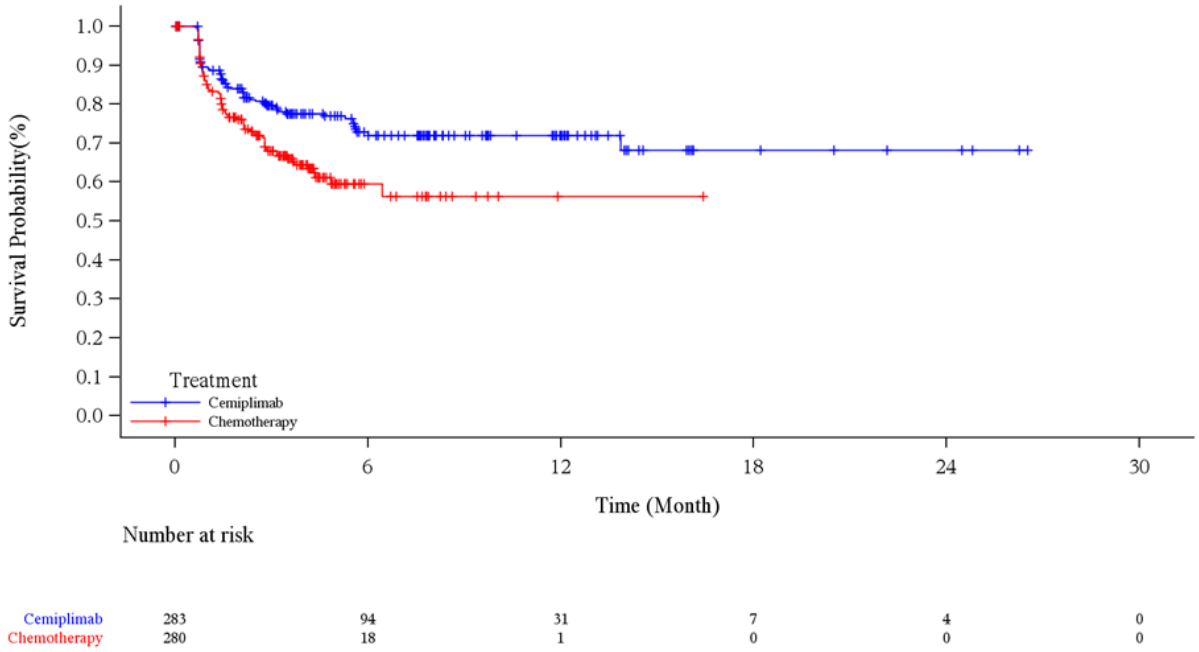


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Brustschmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

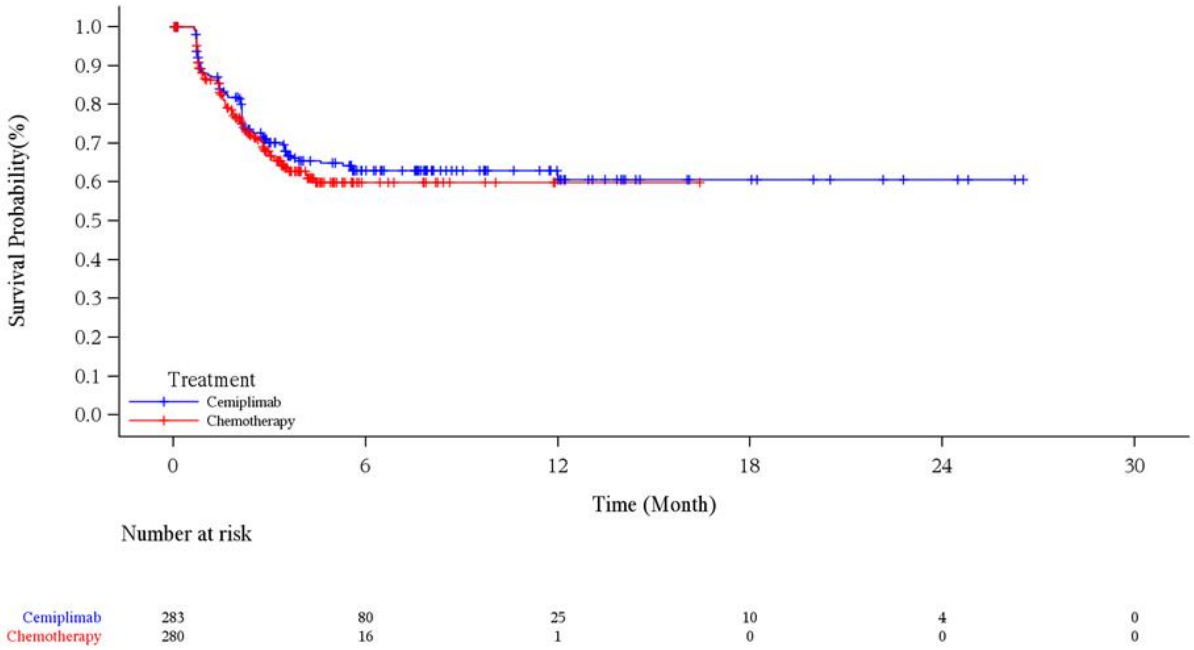


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Schmerzen in Arm / Schulter) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

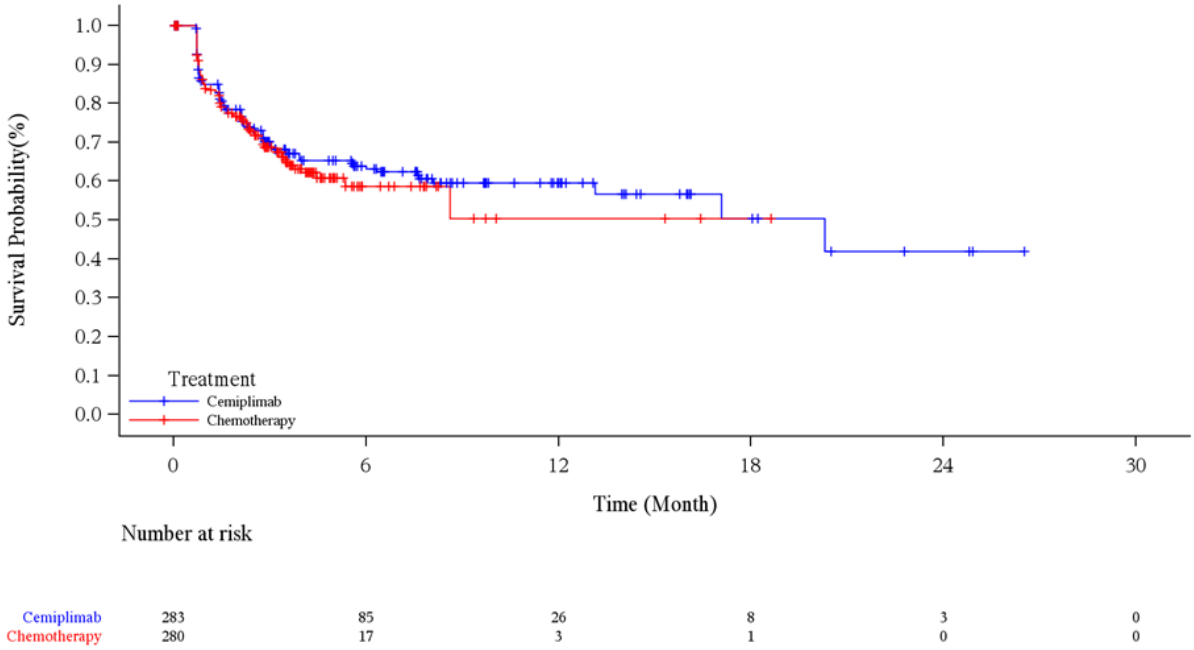


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Andere Schmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Cemiplimab				**CTx**				**Cemiplimab vs. CTx**	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Husten									
283	14 (4,9)	269 (95,1)	NC [NC; NC]	280	24 (8,6)	256 (91,4)	NC [NC; NC]	0,420 [0,207; 0,853]	0,0164
Hämoptoe									
283	5 (1,8)	278 (98,2)	NC [NC; NC]	280	4 (1,4)	276 (98,6)	NC [NC; NC]	0,888 [0,222; 3,555]	0,8666

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Dyspnoe									
283	36 (12,7)	247 (87,3)	NC [22,37; NC]	280	54 (19,3)	226 (80,7)	14,36 [14,36; NC]	0,457 [0,295; 0,709]	0,0005
Mundschmerzen									
283	5 (1,8)	278 (98,2)	NC [NC; NC]	280	9 (3,2)	271 (96,8)	NC [12,29; NC]	0,367 [0,118; 1,143]	0,0836
Dysphagie									
283	5 (1,8)	278 (98,2)	NC [NC; NC]	280	9 (3,2)	271 (96,8)	NC [NC; NC]	0,442 [0,145; 1,350]	0,1516
Periphere Neuropathie									
283	20 (7,1)	263 (92,9)	NC [NC; NC]	280	55 (19,6)	225 (80,4)	NC [NC; NC]	0,239 [0,139; 0,410]	< 0,0001
Alopezie									
283	10 (3,5)	273 (96,5)	NC [NC; NC]	280	76 (27,1)	204 (72,9)	12,29 [12,29; NC]	0,092 [0,047; 0,178]	< 0,0001
Brustschmerzen									
283	10 (3,5)	273 (96,5)	NC [NC; NC]	280	16 (5,7)	264 (94,3)	NC [NC; NC]	0,508 [0,229; 1,127]	0,0957
Schmerzen in Arm / Schulter									
283	17 (6,0)	266 (94,0)	NC [NC; NC]	280	16 (5,7)	264 (94,3)	NC [NC; NC]	0,760 [0,373; 1,545	0,4480
Andere Schmerzen									
283	20 (7,1)	263 (92,9)	NC [NC; NC]	280	23 (8,2)	257 (91,8)	NC [NC; NC]	0,539 [0,285; 1,019]	0,0574

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer

b: Cox-Proportional-Hazard Modell, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) anhand IWRS (Cemiplimab vs. CTx).

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 wurde der Median der Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline nur für die mit dem EORTC QLQ-LC13 erfassten Symptome „Dyspnoe“ und „Alopezie“ im CTx-Arm erreicht. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen zeigten sich für die Symptome „Husten“, „Dyspnoe“, „Periphere Neuropathie“ und „Alopezie“ zugunsten von Cemiplimab (Tabelle 4-48).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-71, Abbildung 4-72, Abbildung 4-73, Abbildung 4-74, Abbildung 4-75, Abbildung 4-76, Abbildung 4-77, Abbildung 4-78, Abbildung 4-79 und Abbildung 4-80 dargestellt.

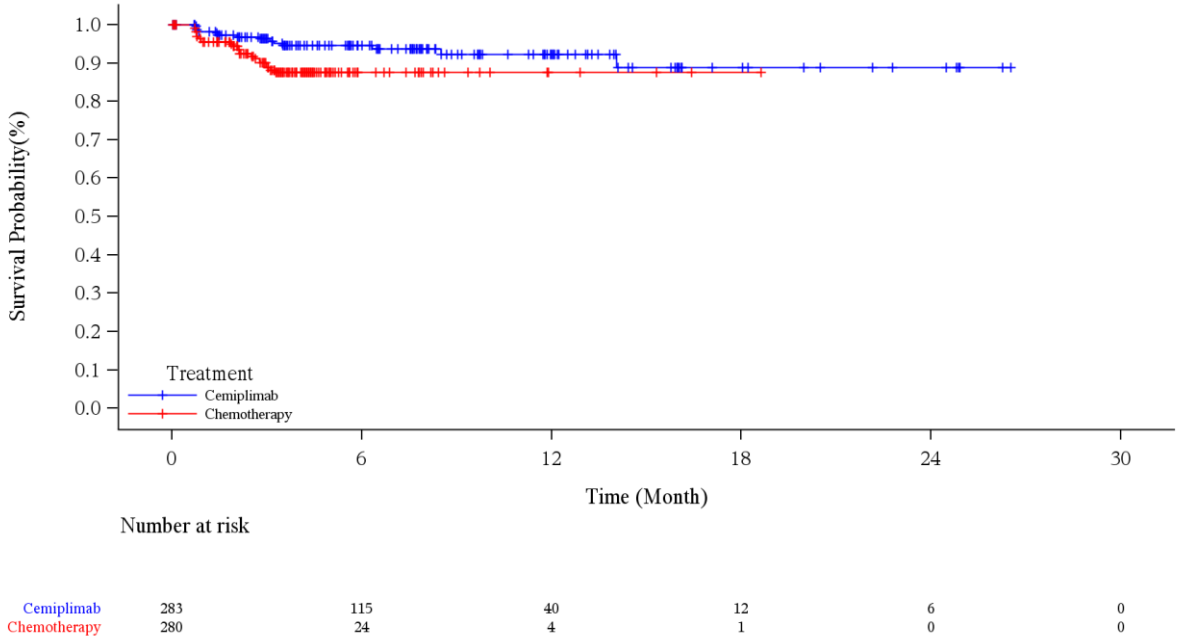


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Husten) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

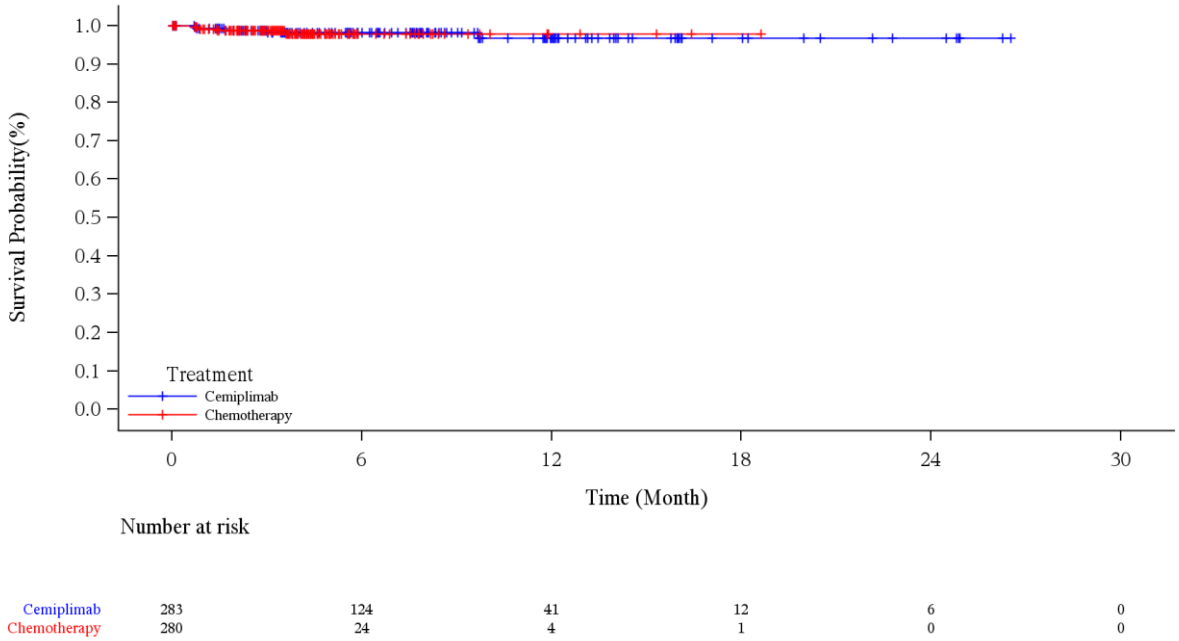


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Hämoptoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

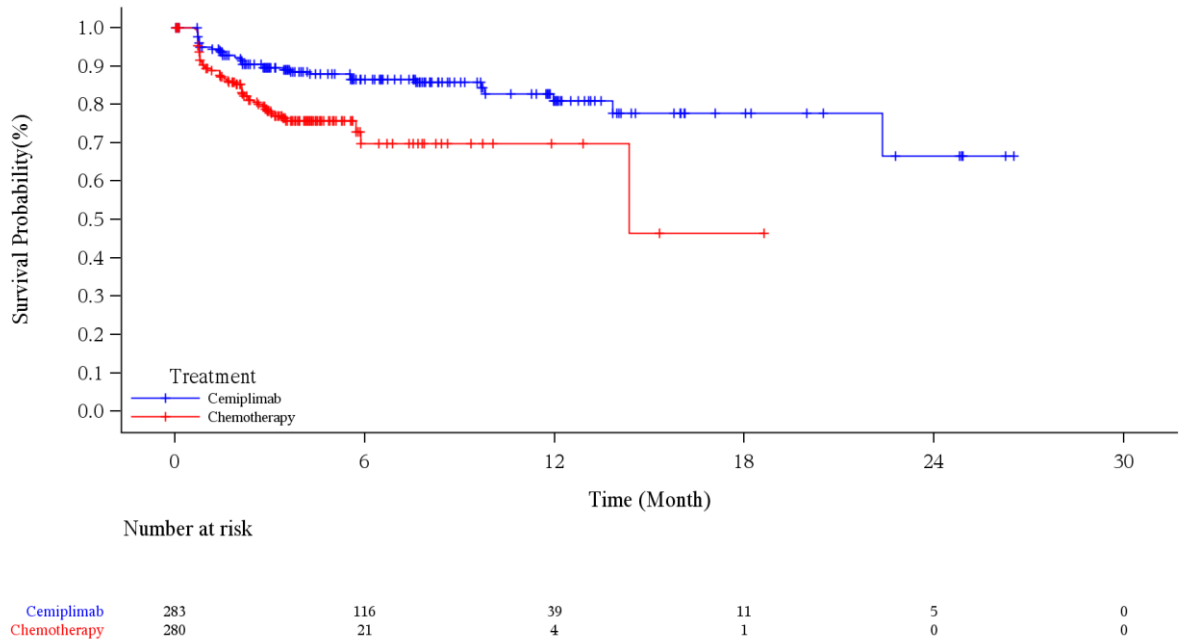


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Dyspnoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

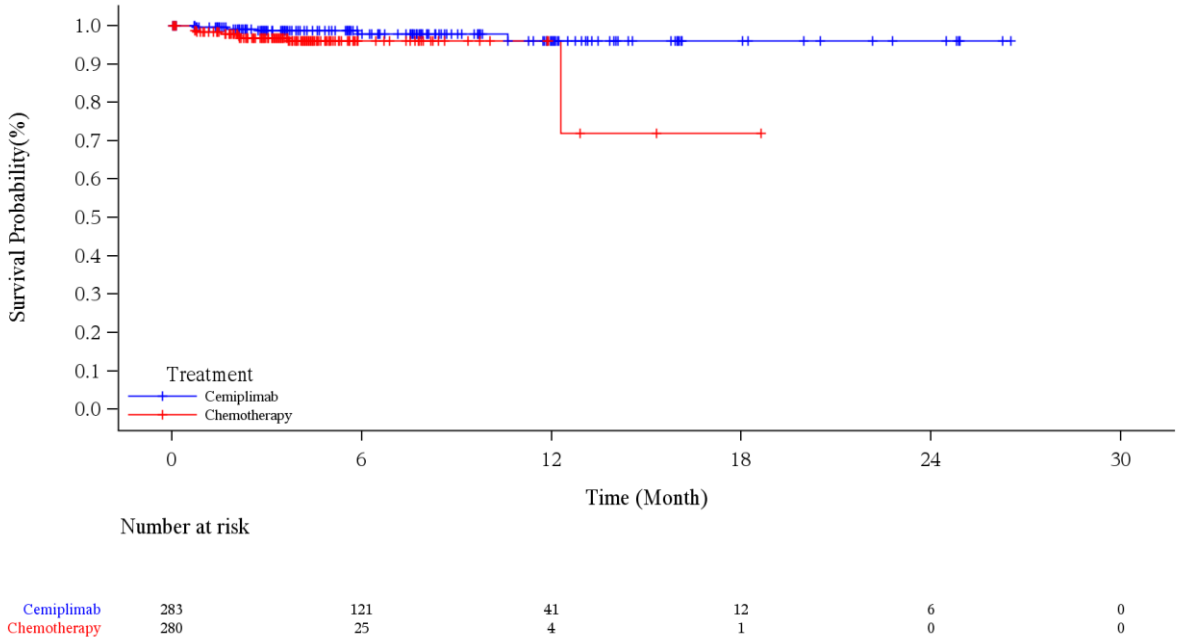


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Mundschmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

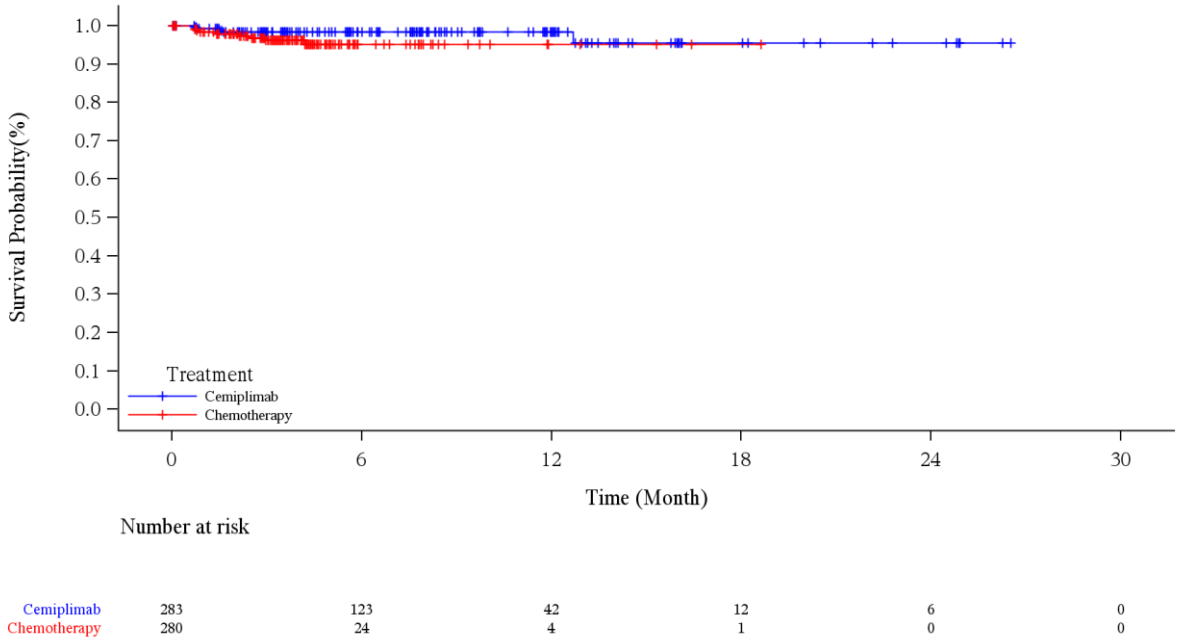


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Dysphagie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

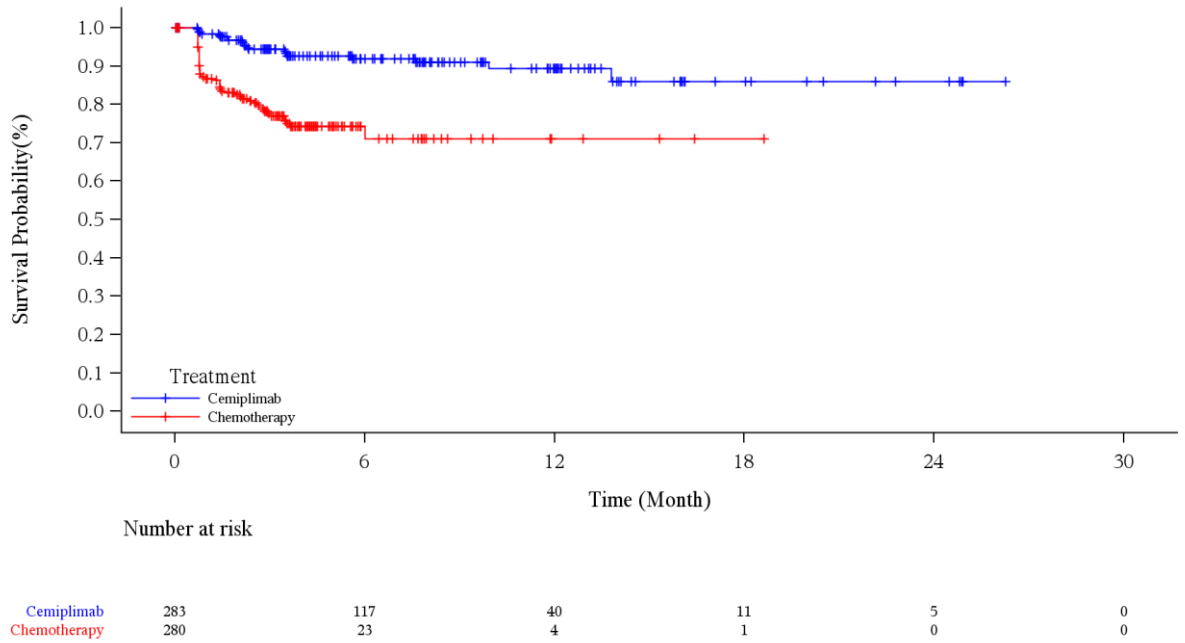


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Periphere Neuropathie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

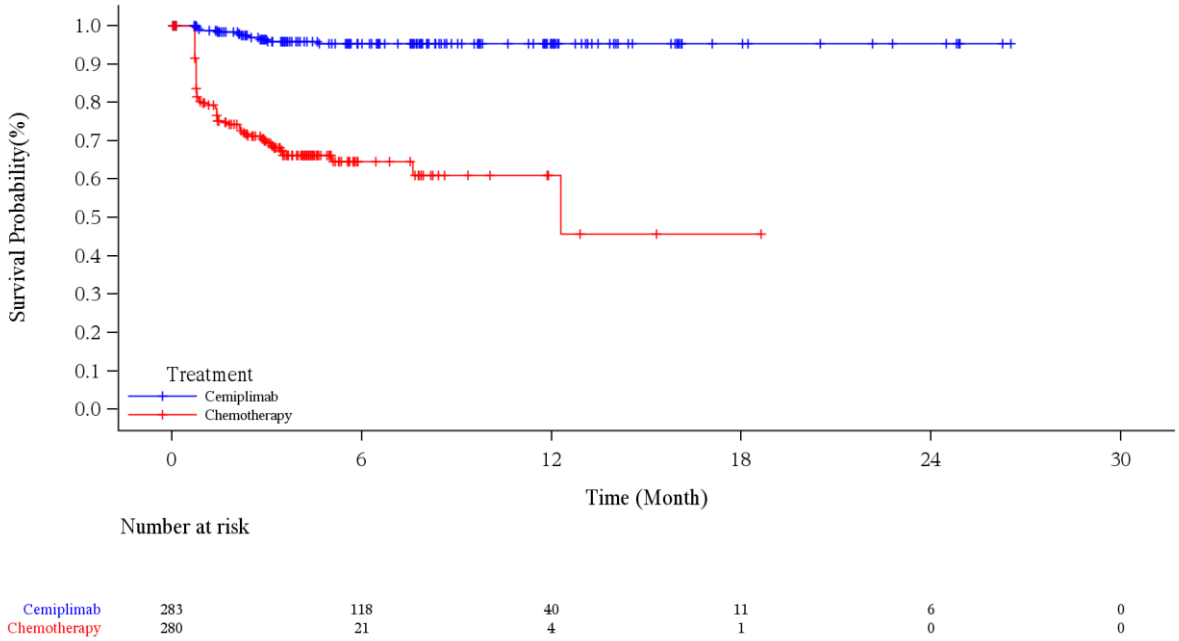


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Alopezie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

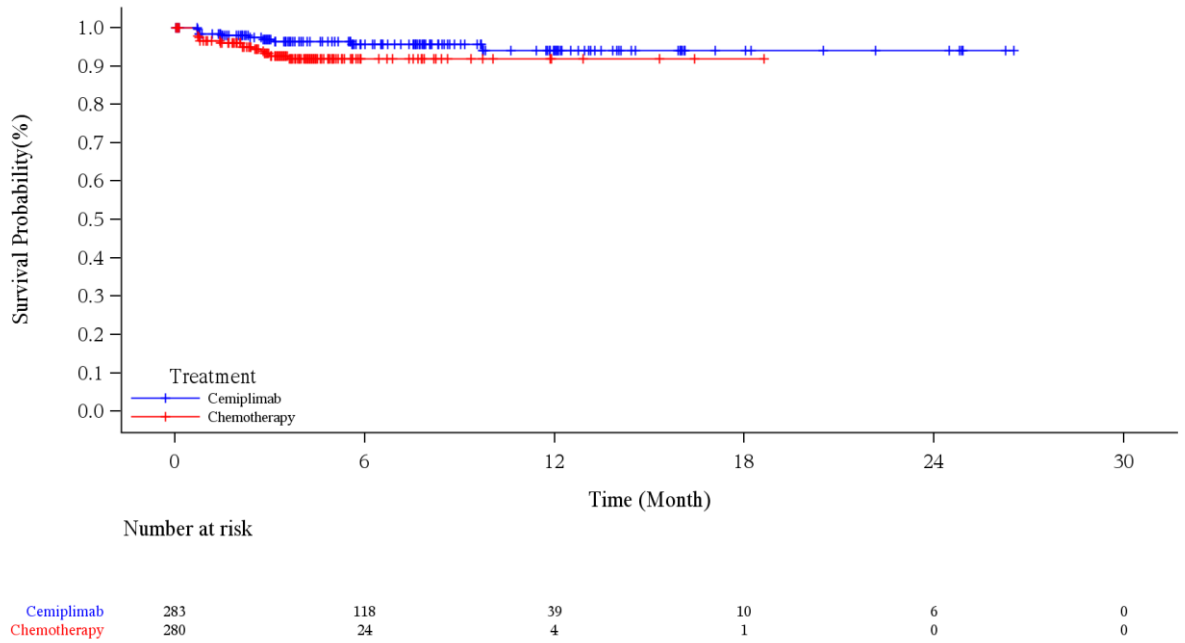


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Brustschmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

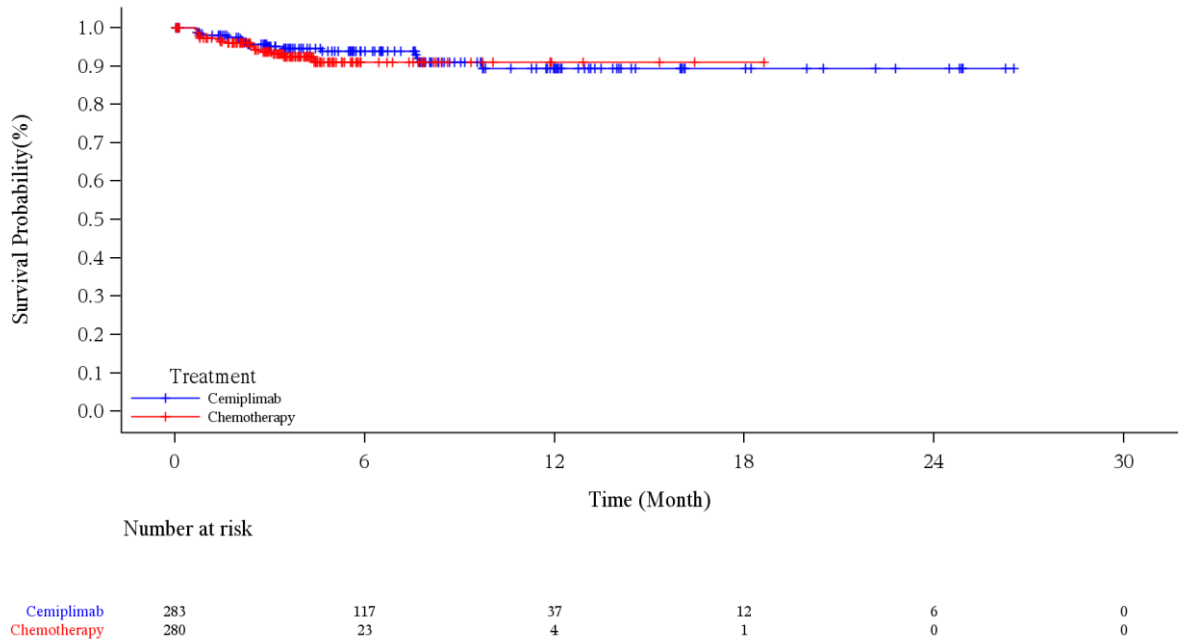


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Schmerzen in Arm / Schulter) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

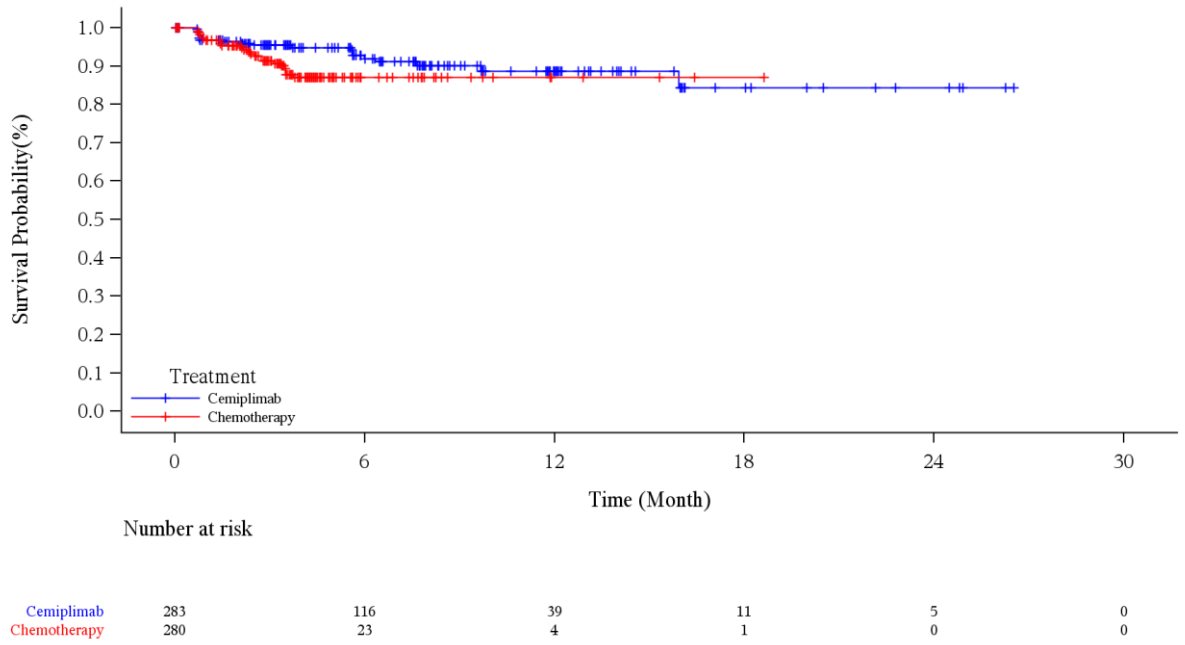


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Andere Schmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020
EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Cemiplimab				**CTx**				**Cemiplimab vs. CTx**	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Husten									
283	145 (51,2)	138 (48,8)	1,51 [1,45; 2,07]	280	108 (38,6)	172 (61,4)	2,17 [1,54; 3,68]	1,289 [1,002; 1,658]	0,0482
Hämoptoe									
283	36 (12,7)	247 (87,3)	1,41 [0,79; 1,45]	280	39 (13,9)	241 (86,1)	0,77 [0,76; 0,79]	0,427 [0,259; 0,703]	0,0008

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Dyspnoe									
283	160 (56,5)	123 (43,5)	1,48 [1,41; 2,14]	280	124 (44,3)	156 (55,7)	1,45 [1,18; 2,14]	1,080 [0,851; 1,369]	0,5270
Mundschmerzen									
283	25 (8,8)	258 (91,2)	0,76 [0,72; 1,41]	280	13 (4,6)	267 (95,4)	0,82 [0,76; 1,58]	1,352 [0,684; 2,674]	0,3861
Dysphagie									
238	33 (11,7)	250 (88,3)	0,82 [0,76; 1,41]	280	25 (8,9)	255 (91,1)	0,79 [0,76; 1,41]	0,665 [0,381; 1,161]	0,1511
Periphere Neuropathie									
283	45 (15,9)	238 (84,1)	1,45 [0,79; 2,20]	280	38 (13,6)	242 (86,4)	1,41 [0,79; 2,43]	1,036 [0,666; 1,612]	0,8760
Alopezie									
283	23 (8,1)	260 (91,9)	0,76 [0,72; 1,18]	280	15 (5,4)	265 (94,6)	1,35 [0,76; 3,45]	2,357 [1,173; 4,738]	0,0161
Brustschmerzen									
283	106 (37,5)	177 (62,5)	1,41 [0,82; 1,48]	280	90 (32,1)	190 (67,9)	1,35 [0,79; 1,45]	0,915 [0,687; 1,219]	0,5438
Schmerzen in Arm / Schulter									
283	85 (30,0)	198 (70,0)	1,41 [0,82; 1,45]	280	80 (28,6)	200 (71,4)	0,92 [0,79; 1,38]	0,781 [0,572; 1,065]	0,1184
Andere Schmerzen									
283	79 (27,9)	204 (72,1)	1,18 [0,79; 1,45]	280	78 (27,9)	202 (72,1)	1,15 [0,82; 1,48]	1,081 [0,788; 1,483]	0,6294

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Cox-Proportional-Hazard Modell, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) anhand IWRS (Cemiplimab vs. CTx).

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 wurden die Mediane für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um 10 Punkte gegenüber Baseline in beiden Studienarmen für alle Symptome des EORTC QLQ-LC13 erreicht. Dabei ist zu beachten, dass in beiden Studienarmen sehr viele Patienten direkt nach Baseline zensiert werden mussten, da auf Grund des Baselinewerts eine Verbesserung um mindestens 10 Punkten nicht möglich war. Im Cemiplimab-Arm betrug die Zeit bis zum Erreichen einer Verbesserung um 10 Punkte zwischen 0,76 Monaten für „Mundschmerzen“ und „Alopezie“ und 1,51 Monaten für „Husten“. Im CTx-Arm lagen die Mediane zwischen 0,77 Monaten für „Hämoptoe“ und 2,17 Monaten für „Husten“. Die Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen fielen für die Symptome „Husten“ und „Alopezie“ zugunsten von Cemiplimab und für das Symptom „Hämoptoe“ zugunsten von CTx statistisch signifikant aus (Tabelle 4-49).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-81, Abbildung 4-82, Abbildung 4-83, Abbildung 4-84, Abbildung 4-85, Abbildung 4-86, Abbildung 4-87, Abbildung 4-88, Abbildung 4-89 und Abbildung 4-90 dargestellt.

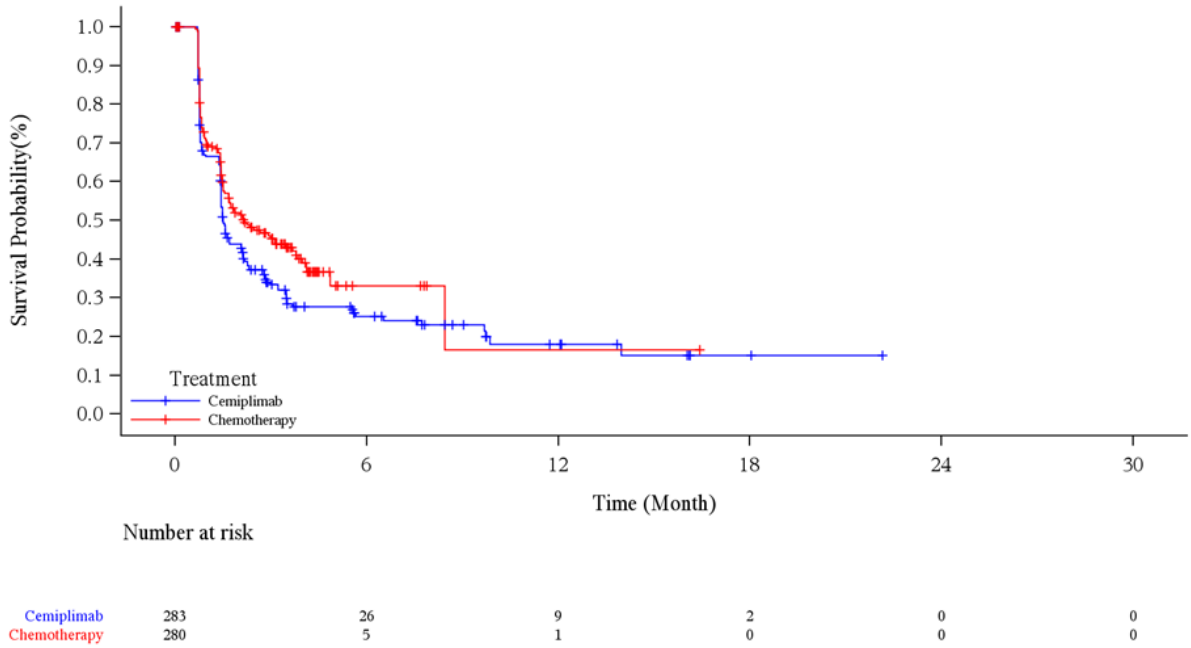


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Husten) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

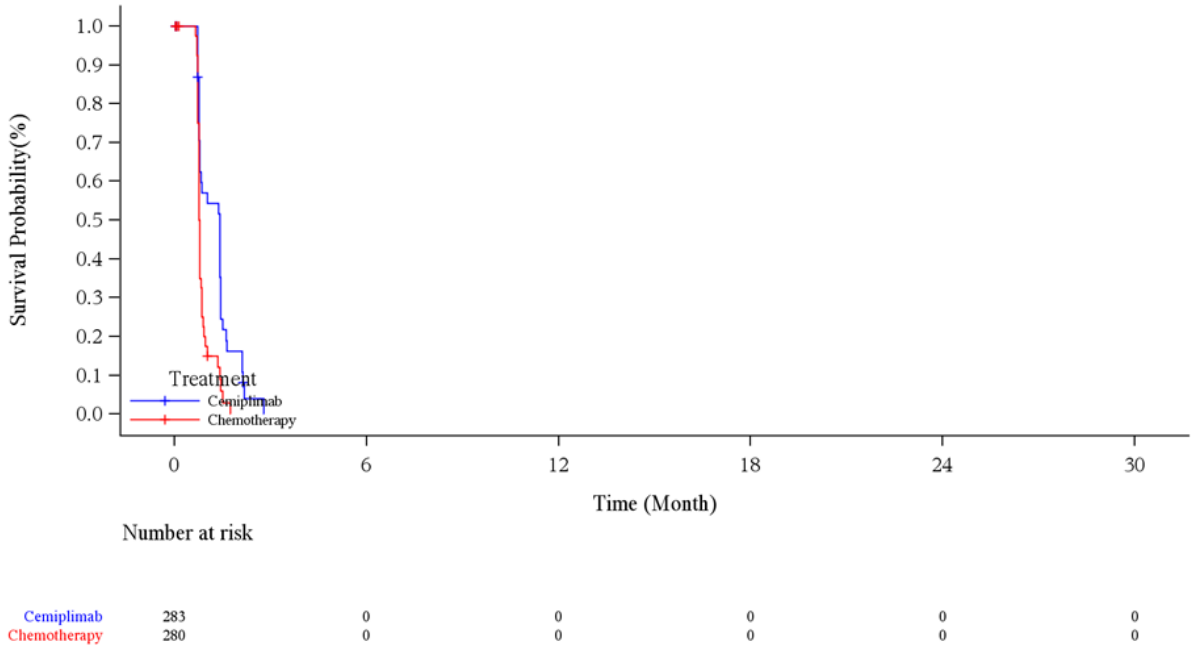


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Hämoptoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

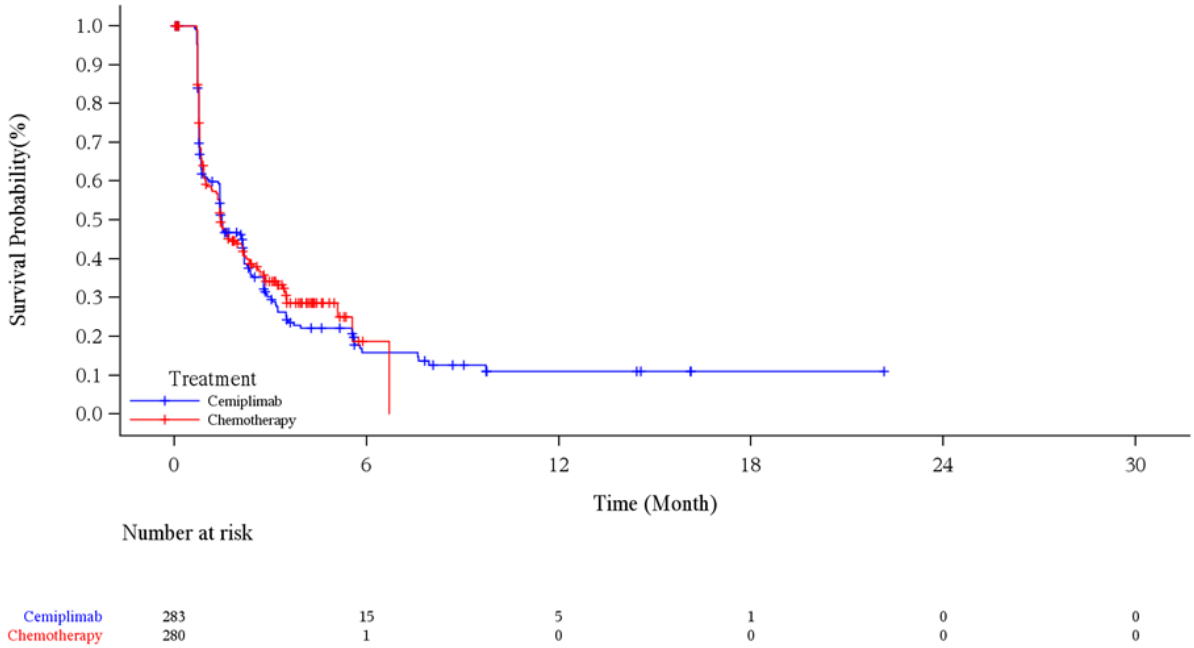


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Dyspnoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

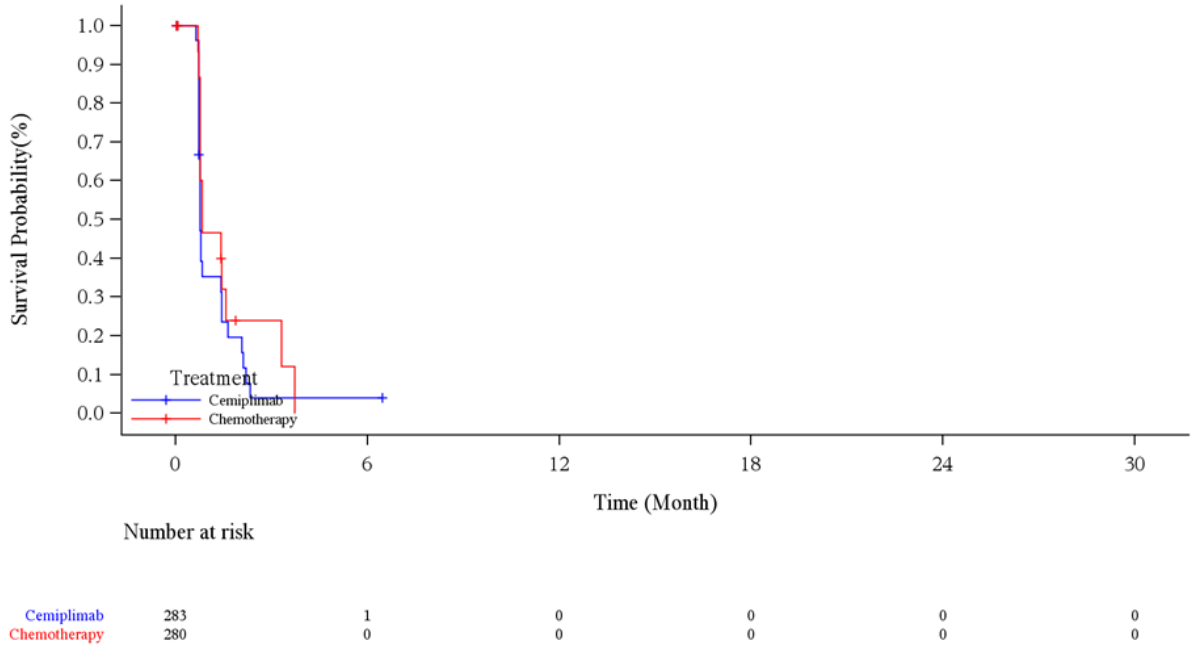


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Mundschmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

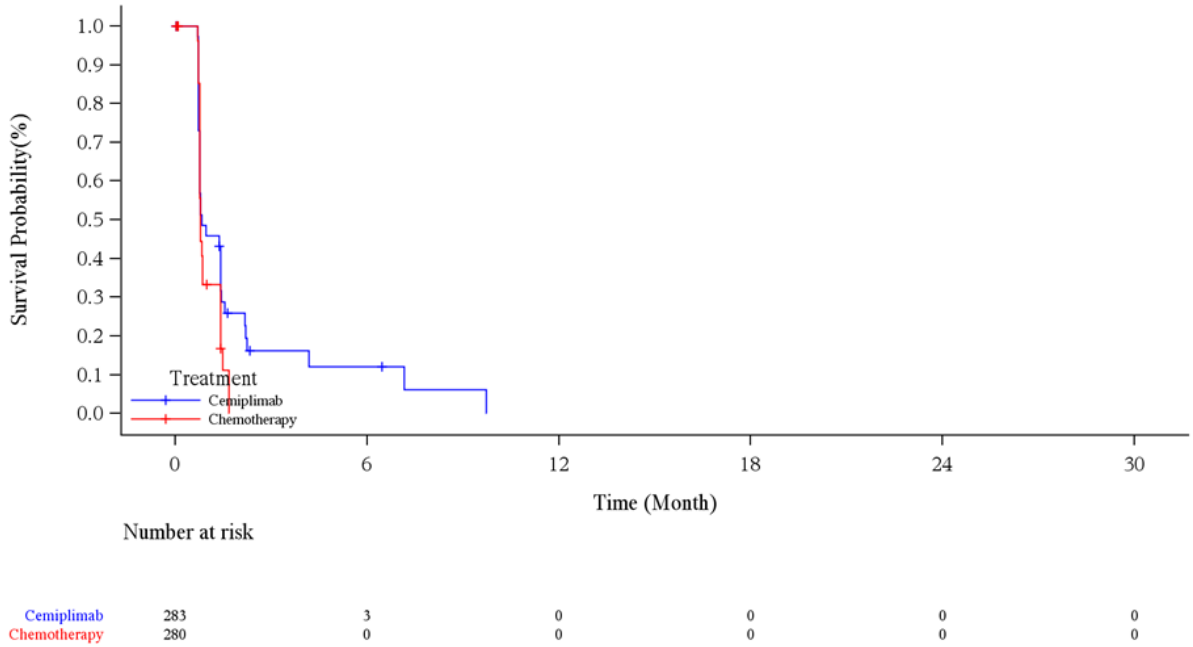


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Dysphagie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

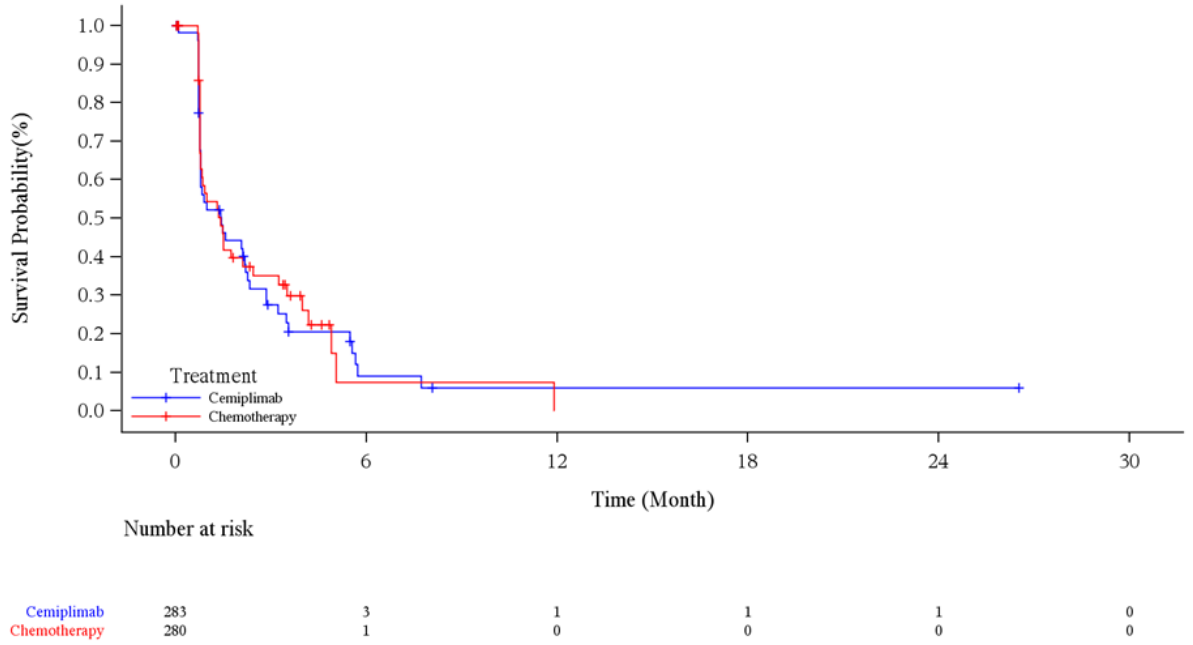


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Periphere Neuropathie) aus RCT (Studie

2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

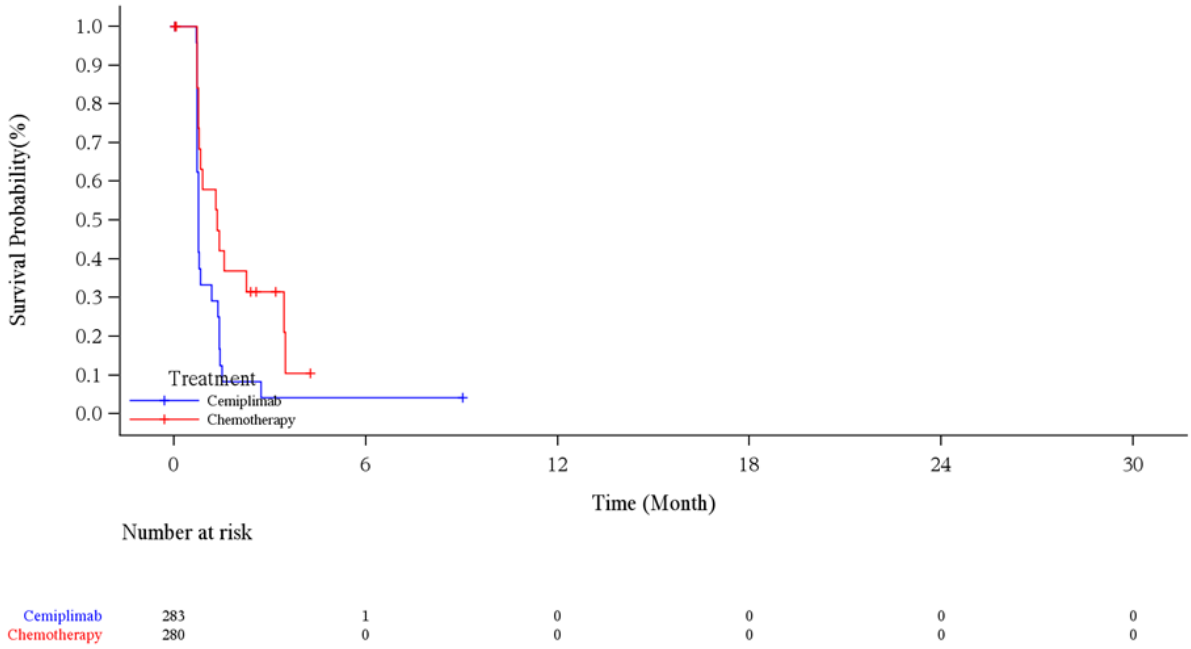


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Alopezie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

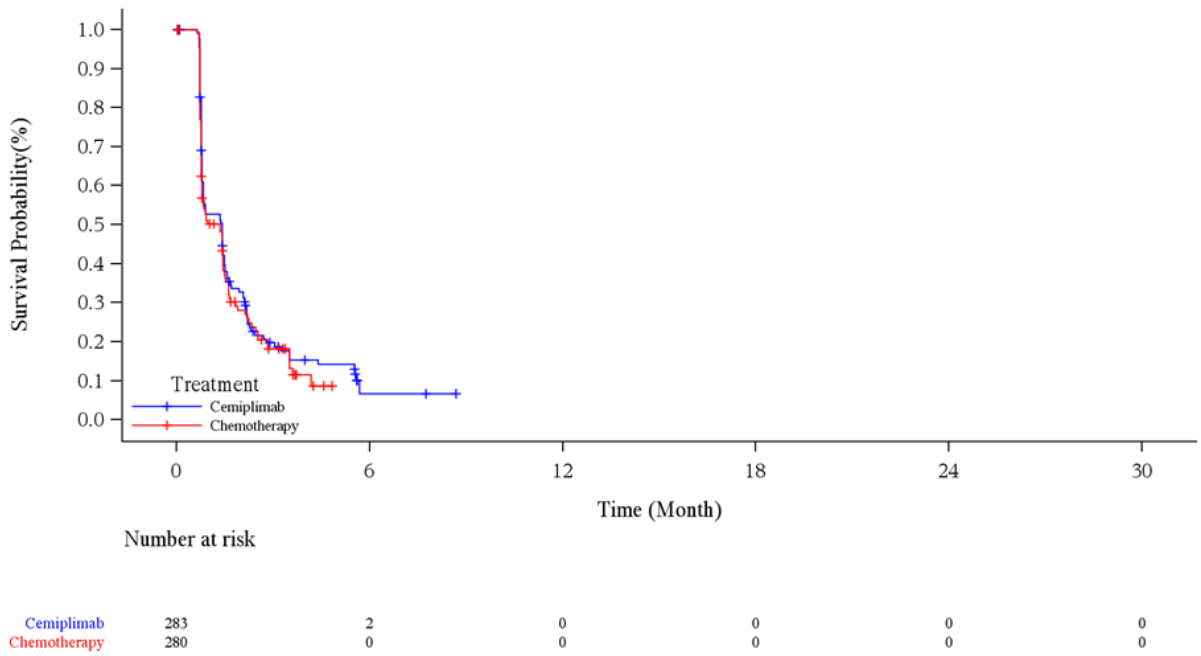


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Brustschmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

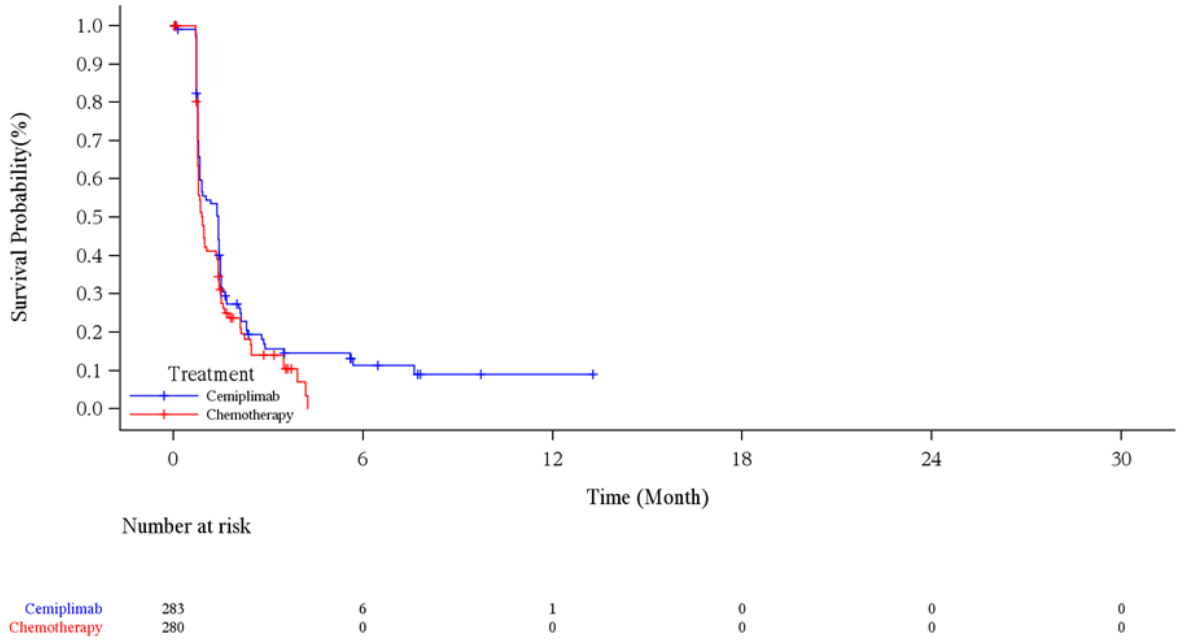


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Schmerzen in Arm / Schulter) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

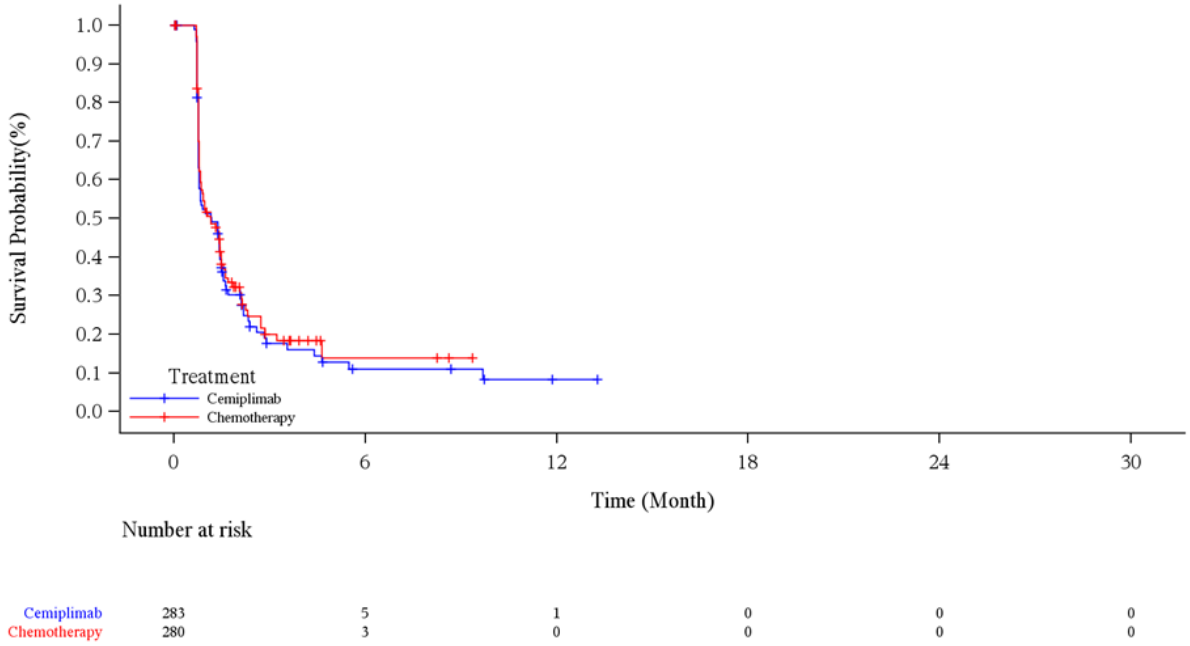


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Andere Schmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020
EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Cemiplimab				**CTx**				**Cemiplimab vs. CTx**	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Husten									
283	77 (27,2)	206 (72,8)	10,68 [7,72; 25,33]	280	55 (19,6)	225 (80,4)	NC [5,78; NC]	1,159 [0,813; 1,654]	0,4150
Hämoptoe									
283	22 (7,8)	261 (92,2)	1,51 [0,82; NC]	280	33 (11,8)	247 (88,2)	0,85 [0,76; 1,41]	0,552 [0,318; 0,959]	0,0350

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Dyspnoe									
283	91 (32,3)	192 (67,8)	6,97 [3,55; 25,33]	280	66 (23,6)	214 (76,4)	13,24 [5,95; NC]	1,148 [0,832; 1,583]	0,4015
Mundschmerzen									
283	17 (6,0)	266 (94,0)	2,10 [0,76; 11,83]	280	6 (2,1)	274 (97,9)	3,88 [0,82; NC]	1,848 [0,709; 4,821]	0,2093
Dysphagie									
238	21 (7,4)	262 (92,6)	2,10 [0,79; NC]	280	13 (4,6)	267 (95,4)	5,85 [0,82; NC]	1,252 [0,623; 2,514]	0,5280
Periphere Neuropathie									
283	23 (8,1)	260 (91,9)	8,15 [2,86; NC]	280	15 (5,4)	265 (94,6)	NC [3,98; NC]	1,492 [0,772; 2,882]	0,2342
Alopezie									
283	17 (6,0)	266 (94,0)	2,15 [0,76; 4,63]	280	10 (3,6)	270 (96,4)	3,48 [1,41; NC]	1,863 [0,823; 4,219]	0,1354
Brustschmerzen									
283	70 (24,7)	213 (75,3)	3,52 [2,20; 6,97]	280	61 (21,8)	219 (78,2)	2,30 [1,48; 3,52]	0,740 [0,518; 1,057]	0,0983
Schmerzen in Arm / Schulter									
283	55 (19,4)	228 (80,6)	2,83 [1,48; 11,76]	280	40 (14,3)	240 (85,7)	6,01 [2,76; 14,36]	1,310 [0,868; 1,977]	0,1990
Andere Schmerzen									
283	47 (16,6)	236 (83,4)	5,65 [2,37; 9,69]	280	51 (18,2)	229 (81,8)	2,86 [2,14; NC]	0,879 [0,585; 1,322]	0,5365

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemipimab

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Cox-Proportional-Hazard Modell, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) anhand IWRS (Cemiplimab vs. CTx).

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 wurde der Median für eine anhaltende Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für die meisten Symptome des EORTC QLQ-LC13 im Cemiplimab-Arm früher erreicht als im CTx-Arm. Dabei ist zu beachten, dass in beiden Studienarmen sehr viele Patienten direkt nach Baseline zensiert werden mussten, da auf Grund des Baselinewerts eine Verbesserung um mindestens 10 Punkten nicht möglich war. Ausnahme waren die Symptome „Hämoptoe“, „Brustschmerzen“ und „Andere Schmerzen“, für die die mediane Zeit bis zu einer anhaltenden Verbesserung um 10 Punkte im CTx-Arm kürzer war als im Cemiplimab-Arm. Für das Symptom „Hämoptoe“ fiel der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen statistisch signifikant zugunsten von CTx aus. Weitere signifikante Unterschiede wurden nicht registriert. Insgesamt betrugen die Mediane für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um 10 Punkte zwischen 1,51 Monaten für „Hämoptoe“ und 10,68 Monaten für „Husten“ im Cemiplimab-Arm und 0,85 Monaten für „Hämoptoe“ und 13,24 Monaten für „Dyspnoe“ im CTx-Arm. Die Mediane für „Husten“ und „Periphere Neuropathie“ wurden im CTx-Arm nicht erreicht (Tabelle 4-50).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-91, Abbildung 4-92, Abbildung 4-93, Abbildung 4-94, Abbildung 4-95, Abbildung 4-96, Abbildung 4-97, Abbildung 4-98, Abbildung 4-99 und Abbildung 4-100 dargestellt.

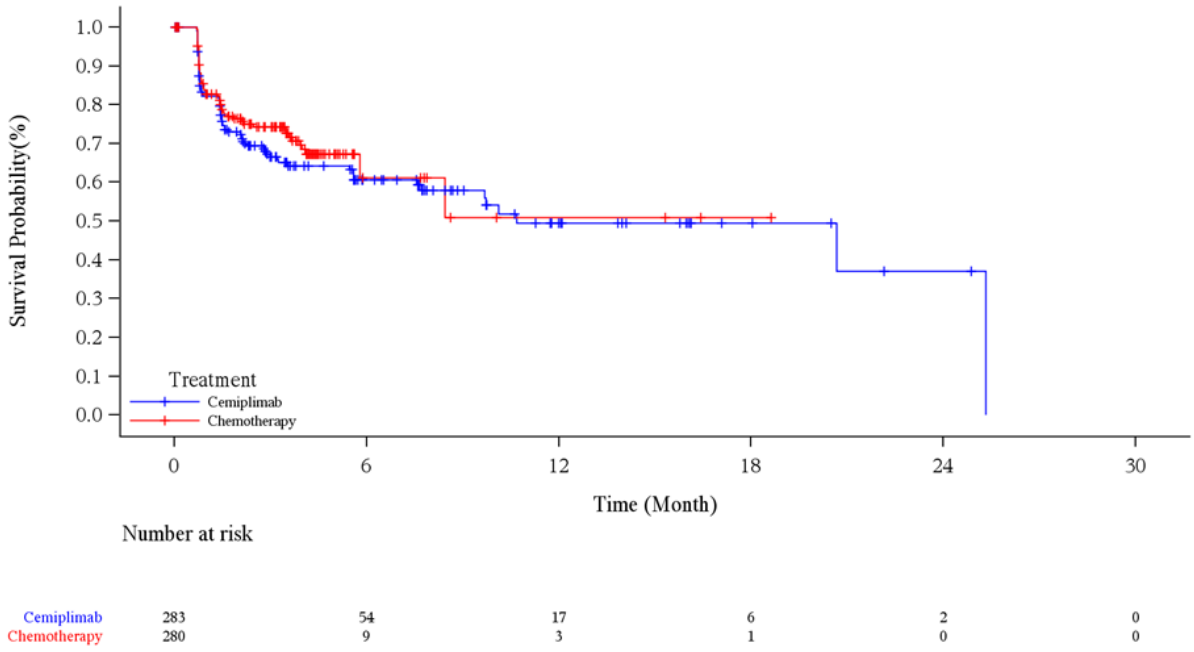


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Husten) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

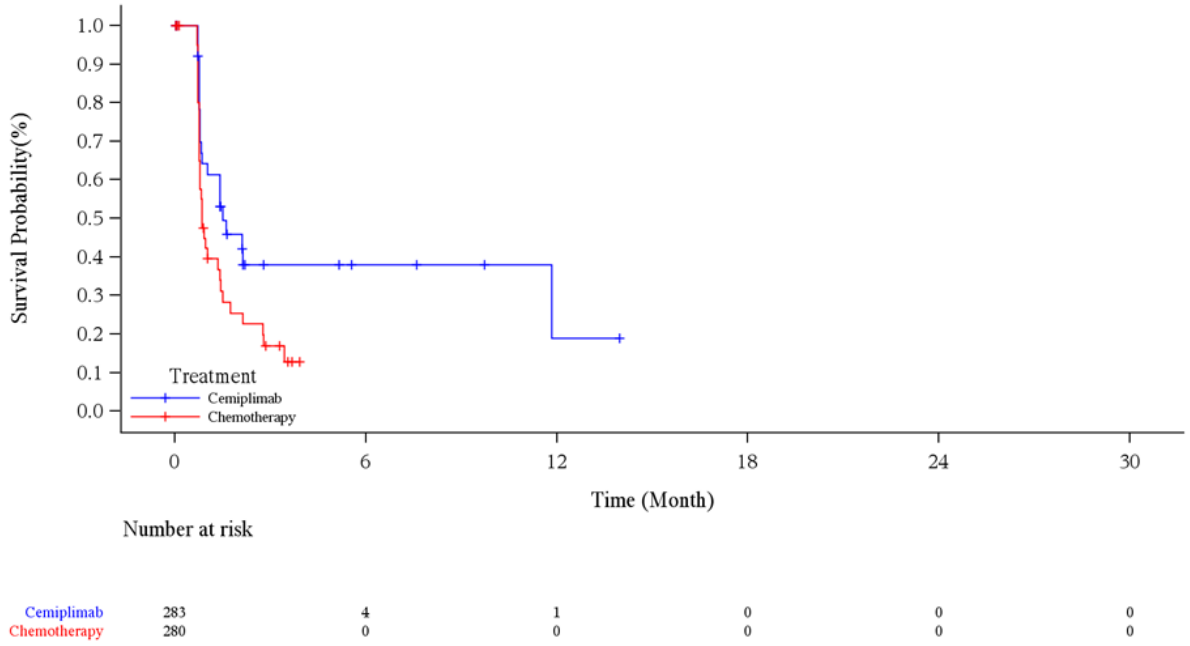


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Hämoptoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

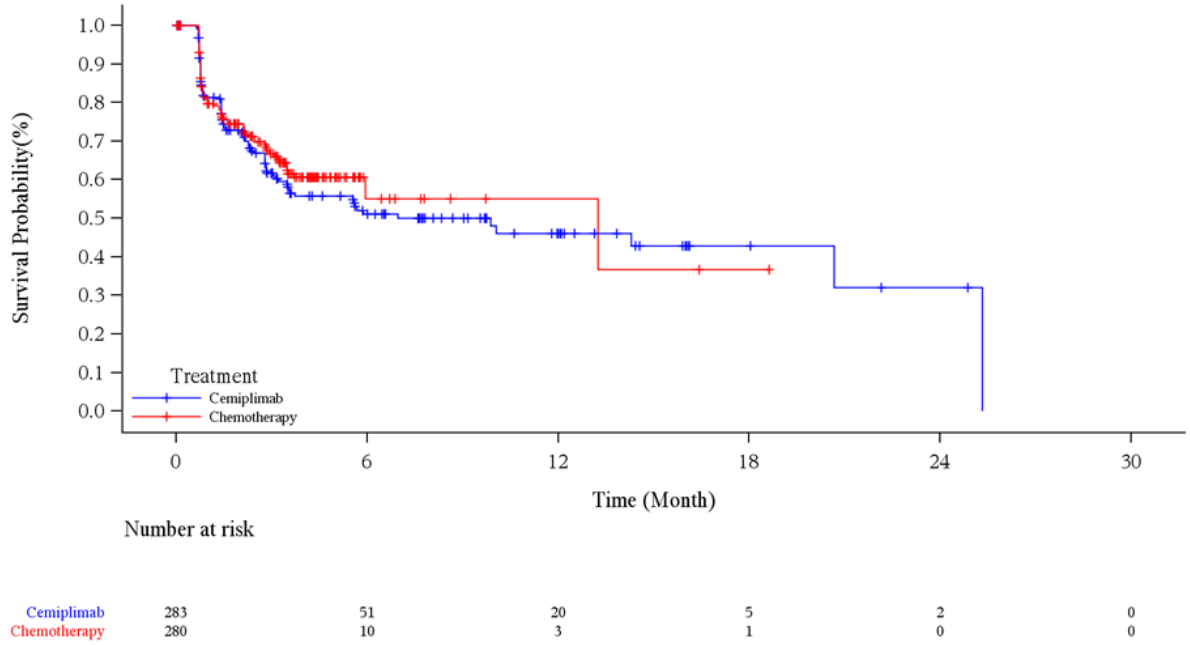


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Dyspnoe) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

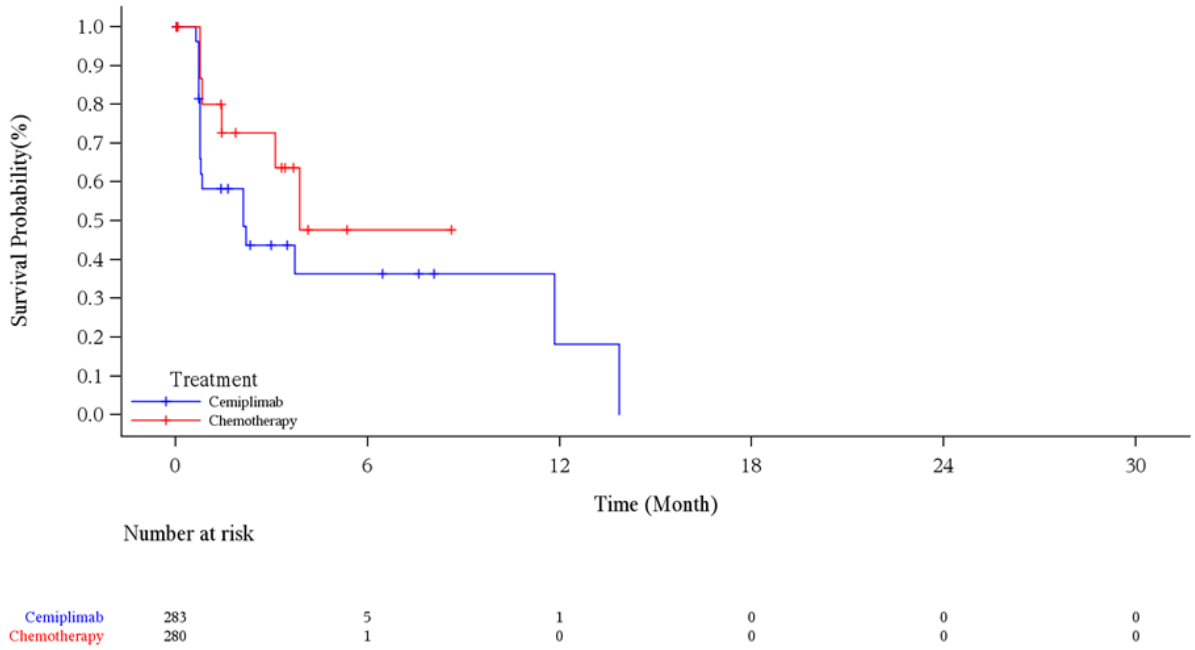


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Mundschmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

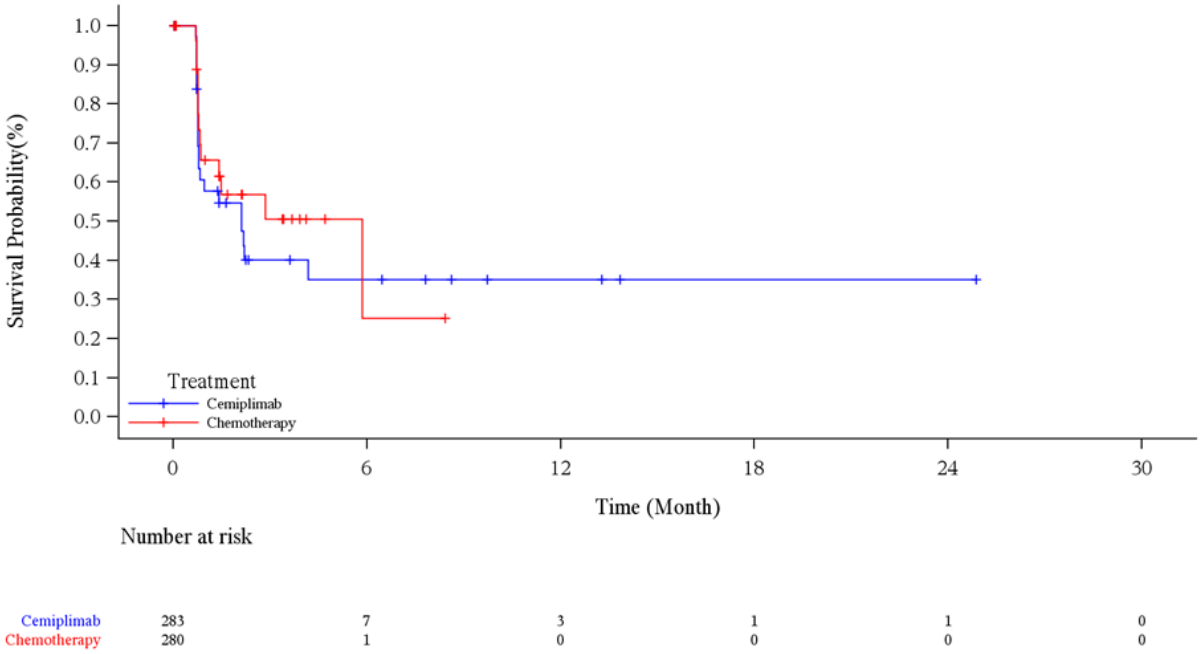


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Dysphagie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

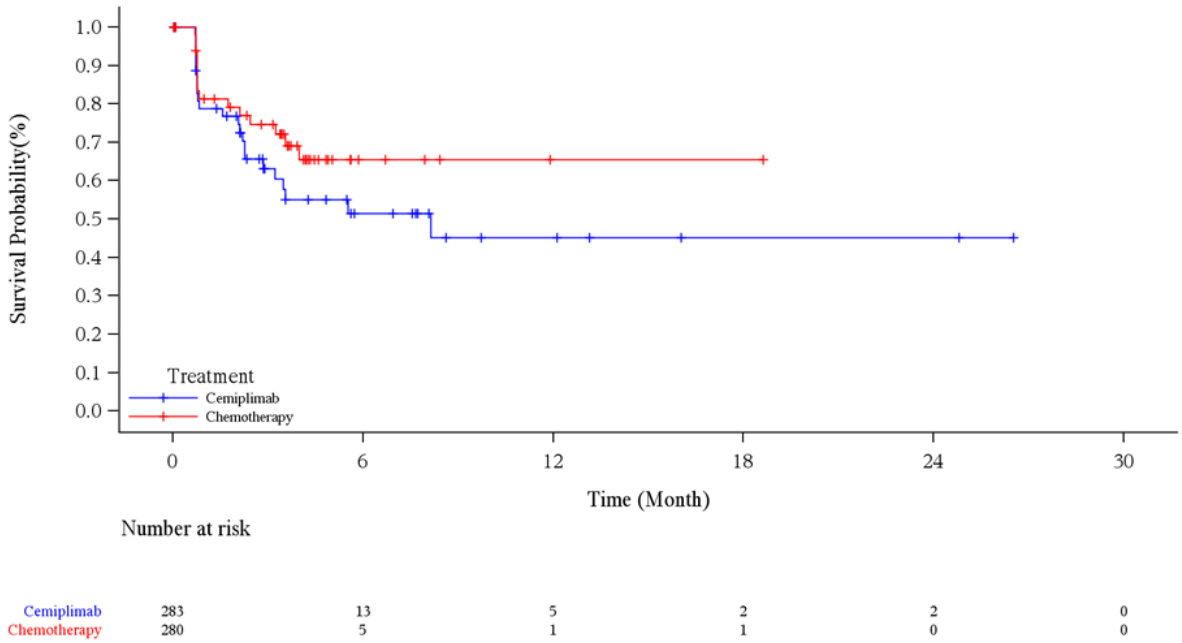


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Periphere Neuropathie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

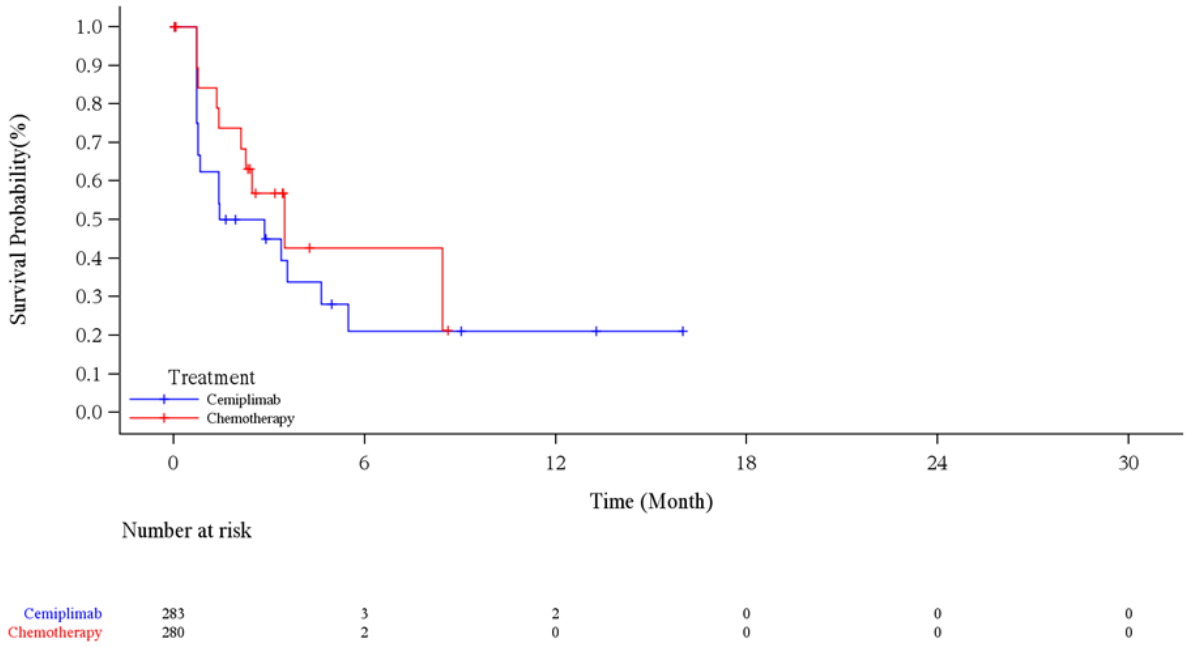


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Alopezie) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

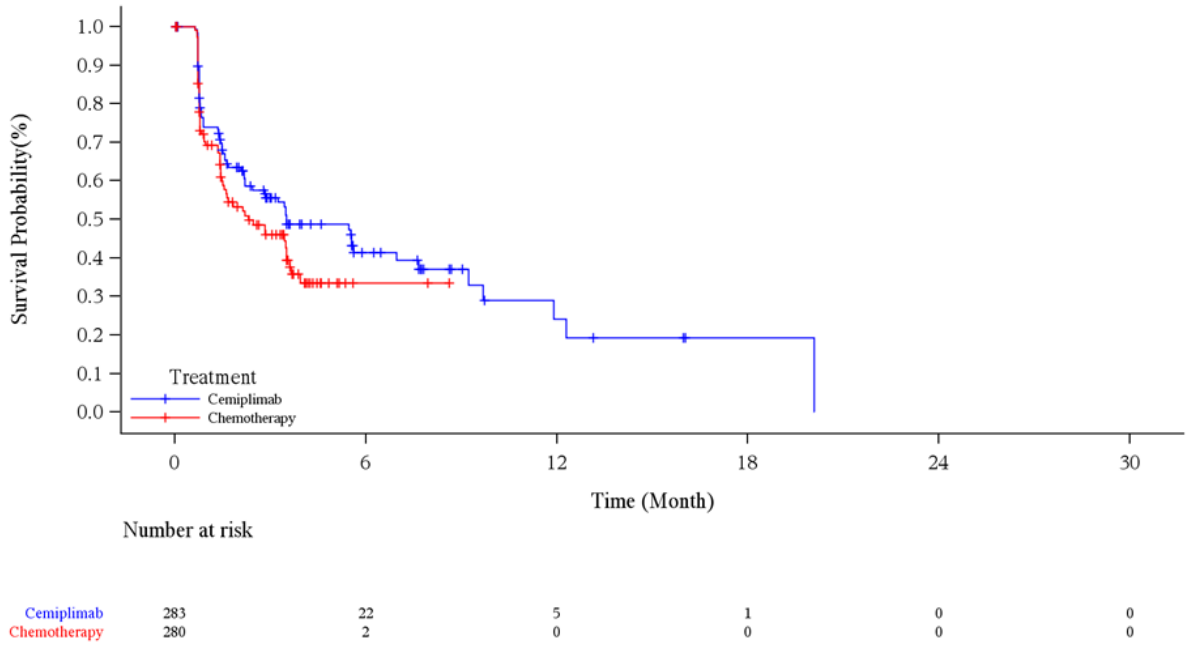


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Brustschmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

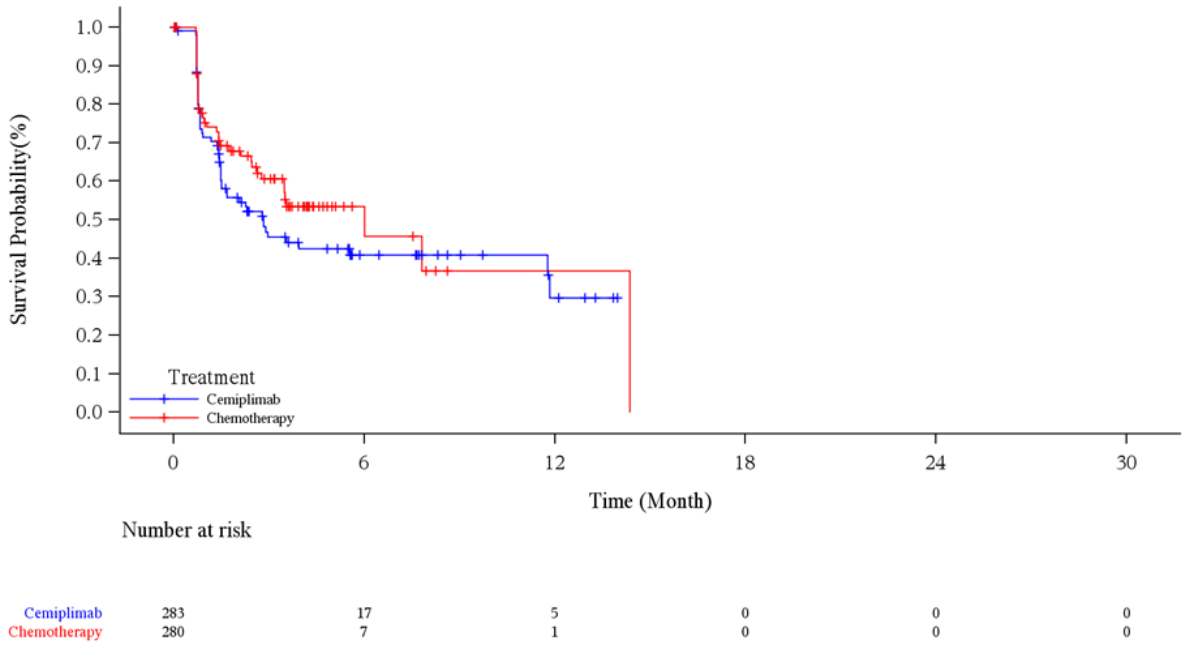


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Schmerzen in Arm / Schulter) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

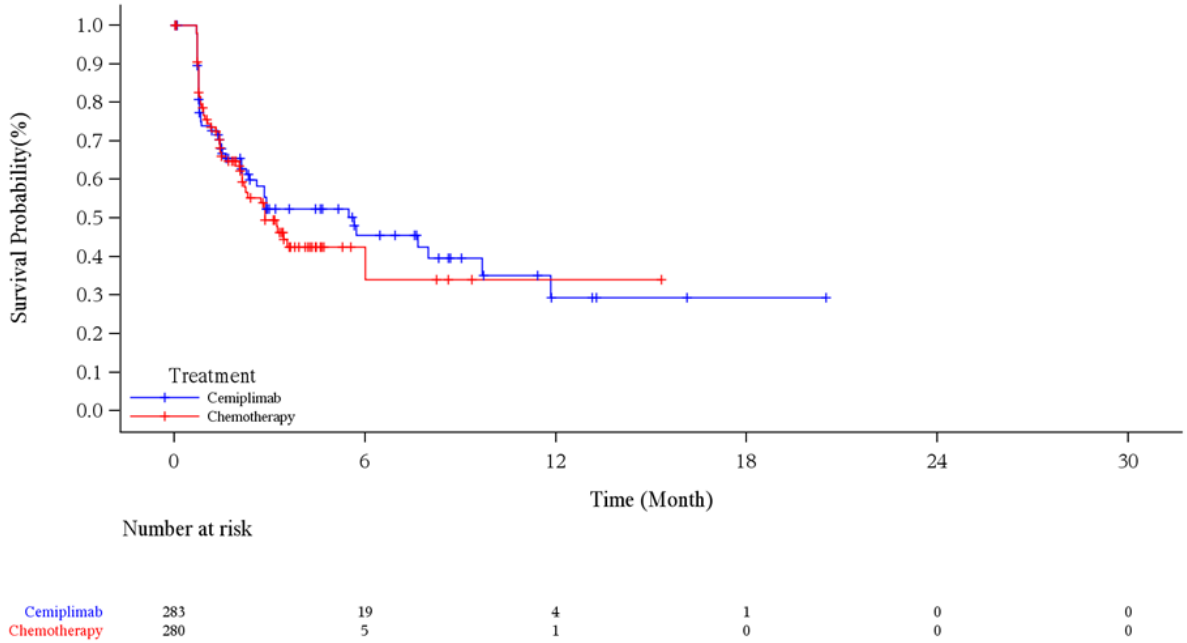


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 (Andere Schmerzen) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020
EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

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.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

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.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1624	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EORTC QLQ-C30 über folgende Funktionsskalen (15 Fragen) erfasst: 1. Physische Funktion (Fragen 1 – 5) 2. Rollenfunktion (Fragen 6, 7) 3. Emotionale Funktion (Fragen 21 – 24) 4. Kognitive Funktion (Fragen 20, 25) 5. Soziale Funktion (Fragen 26, 27) Zusätzlich enthält der EORTC QLQ-C30 zwei Fragen (29, 30) zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität. Die Fragen zu den Funktionsskalen werden mit einem Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr, die beiden Fragen zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität auf einer Skala von 1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet bewertet. Die Berechnung erfolgt über Transformation der Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verbesserung des Patientenempfindens. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) ist die wissenschaftlich anerkannte MID für die EORTC-QLQ-C30 und stellt das Responder-Kriterium für die Time-to-Event Analysen dar. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus während der ersten sechs Zyklen und anschließend am ersten Tag jedes dritten Zyklus. Die Analyse der Änderungen gegenüber Baseline wurden anhand von MW (StD), LS-MW (SE) und LS-MWD mit 95 %-KI und p-Wert sowie SMD mit 95 %-KI auf Basis eines MMRM dargestellt. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert. Die Time-to-Event-Analysen erfolgten anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Zudem wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel), geschätzt. Neben Anzahl der Patienten mit Ausprägung bzw. der zensierten Patienten wurde die mediane Dauer bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung um ≥ 10 Punkte, jeweils einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und folgendermaßen operationalisiert: • Erste Verschlechterung: Zeit bis zur frühesten Verschlechterung um 10 Punkte während der Behandlungsphase • Anhaltende Verschlechterung: Zeit bis zur frühesten Verschlechterung während der Behandlungsphase ohne anschließende Unterschreitung dieses Schwellenwertes • Erste Verbesserung: Zeit bis zur frühesten Verbesserung um 10 Punkte während der Behandlungsphase • Anhaltende Verbesserung: Zeit bis zur frühesten Verbesserung während der Behandlungsphase ohne anschließende Unterschreitung dieses Schwellenwertes Fehlende Werte wurden für erste Verschlechterung und erste Verbesserung um 10 Punkte mittels NRI imputiert. Fehlende Werte wurden für anhaltende Verschlechterung und anhaltende Verbesserung um 10 Punkte mittels LOCF imputiert.

Studie	Operationalisierung
	Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des mITT-1-Sets, das alle randomisierten Patienten mit einer gesicherten PD-L1-Expression von ≥ 50 % einschloss, und für die zum Datenschnitt 01. März 2020 zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag.
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); LOCF: Last observation carried forward; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (*least square-mean value difference*); MID: Minimale bedeutsame Differenz (*minimal important difference*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); MW: Mittelwert; NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; SE: Standardfehler (*standard error*); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; StD: Standardabweichung (*standard deviation*)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1624	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wird als hoch eingestuft, da die Patienten die Beurteilung ihrer HRQoL mit Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation vornahmen. Zudem bestand die Möglichkeit einer informativen Zensierung. Für die Analyse wurden diejenigen Patienten aus dem mITT-1-Set (PD-L1-Expression ≥ 50%) berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl die Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung des EORTC QLQ-C30 verfügbar waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren (Tabelle 4-52).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-Erhebung (Funktionsskalen) aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Zeitpunkt	**Cemiplimab N=283**		**CTx N=280**	
	n1	**n2 (%)[a]**	**n1**	**n2 (%)[a]**
Baseline	282	281 (99,6)	272	267 (98,2)
Zyklus 2	266	259 (97,4)	245	238 (97,1)
Zyklus 3	241	238 (98,8)	231	226 (97,8)
Zyklus 4	221	221 (100,0)	199	195 (98,0)
Zyklus 5	202	201 (99,5)	167	158 (94,6)
Zyklus 6	183	181 (98,9)	142	137 (96,5)
Zyklus 9	147	147 (100,0)	35	32 (91,4)
Zyklus 12	108	107 (99,1)	18	17 (94,4)
Zyklus 15	68	66 (97,1)	10	9 (90,0)
Zyklus 18	51	51 (100,0)	6	6 (100,0)
Zyklus 21	30	27 (90,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 24	24	23 (95,8)	2	2 (100,0)
Zyklus 27	11	10 (90,9)	1	1 (100,0)
Zyklus 30	9	8 (88,9)	0	0
Zyklus 33	8	7 (87,5)	0	0
Zyklus 36	5	5 (100,0)	0	0

a: Eigene Berechnung

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung; n2: Anzahl der Patienten mit auswertbarer Baseline- und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021b, 2021d)

Die Rücklaufquoten lagen in beiden Studienarmen zu Baseline und allen Zyklen für diejenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt in der Studie waren und für die mindestens ein Skalenwert aus den verfügbaren Antwortdaten der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 berechnet werden konnte, bei mindestens 90 %. Lediglich in den Zyklen 30 und 33 fiel der Rücklauf im Cemiplimab-Arm mit 88,9 % bzw. 87,5 % geringfügig niedriger aus (Tabelle 4-53).

Die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus Studie R2810-ONC-1624 sind in den nachfolgenden Tabellen für die Veränderung gegenüber Baseline (Tabelle 4-54), für die Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verschlechterung um 10 Punkte (Tabelle 4-55, Tabelle 4-56) sowie für die Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verbesserung um 10 Punkte (Tabelle 4-57, Tabelle 4-58) mit den zugehörigen Longitudinalplots und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Veränderung der Funktionsskalen gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline** **LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline** **LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI]** **p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Physische Funktion								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	75,9 (18,94)	1,3 (1,18)	238/0[b]	72,1 (20,93)	-2,6 (1,23)	3,9 [1,0; 6,7] 0,0082	0,237 [0,061; 0,413]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	78,2 (18,88)	2,1 (1,20)	226/1[b]	74,1 (19,82)	-1,3 (1,24)	3,4 [0,5; 6,3] 0,0212	0,210 [0,031; 0,388]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	80,8 (17,01)	4,0 (1,22)	195/0[b]	76,2 (20,44)	-0,3 (1,27)	4,3 [1,3; 7,3] 0,0050	0,264 [0,080; 0,448]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	81,7 (17,51)	4,3 (1,25)	158/5[b]	78,2 (17,51)	-1,4 (1,33)	5,7 [2,6; 8,9] 0,0004	0,350 [0,157; 0,542]
Zyklus 6, Tag 1	181/2	82,9 (16,23)	5,2 (1,28)	137/1[b]	79,9 (/15,34)	-0,8 (1,39)	6,0 [2,7; 9,3] 0,0004	0,368 [0,166; 0,570]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	84,7 (17,68)	5,8 (1,35)	32/1	82,2 (14,21)	0,1 (2,17)	5,7 [1,0; 10,4] 0,0181	0,349 [0,060; 0,638]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	86,8 (14,32)	6,6 (1,48)	17/1	83,3 (14,69)	1,0 (2,92)	5,6 [-0,6; 11,8] 0,0751	0,344 [-0,035; 0,724]
Zyklus 15, Tag 1	66/2	88,9 (12,96)	7,0 (1,69)	9/1	88,7 (10,45)	4,0 (3,73)	3,0 [-4,9; 10,8] 0,4603	0,181[-0,300; 0,662]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	87,8 (13,64)	6,5 (1,88)	6/0	85,6 (18,58)	-0,3 (4,80)	6,8 [-3,2; 16,7] 0,1840	0,414 [-0,197; 1,025]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	91,1 (8,81)	9,0 (2,33)	3/0	84,4 (21,43)	3,6 (6,61)	5,4 [-8,4; 19,1] 0,4435	0,328 [-0,512; 1,168]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 24, Tag 1	23/1	88,3 (12,00)	7,1 (2,57)	2/0	86,7 (18,86)	-4,0 (8,15)	11,1 [-5,5; 27,7] 0,1883	0,681 [-0,335; 1,697]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	93,9 (7,57)	8,2 (3,72)	1/0	93,3 (NA)	-1,4 (11,26)	9,6 [-13,0; 32,2] 0,4024	0,588 [-0,792; 1,967]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	89,6 (8,89)	3,8 (4,08)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	86,7 (16,33)	0,6 (4,57)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	92,0 (17,89)	4,4 (5,55)	0/0	NA	NA	NA	NA
Rollenfunktion								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	76,6 (26,14)	-0,3 (1,57)	238/0[b]	72,1 (28,69)	-4,3 (1,63)	3,9 [0,1; 7,8] 0,0424	0,182 [0,006; 0,358]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	80,1 (25,40)	1,5 (1,59)	226/1[b]	74,6 (26,48)	-2,3 (1,64)	3,8 [-0,1; 7,7] 0,0543	0,176 [-0,003; 0,355]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	82,7 (22,38)	3,8 (1,62)	195/0[b]	75,7 (25,56)	-3,0 (1,70)	6,8 [2,8; 10,8] 0,0010	0,313 [0,127; 0,499]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	84,1 (22,51)	4,5 (1,66)	158/5[b]	78,7 (24,38)	-2,7 (1,78)	7,2 [3,0; 11,4] 0,0008	0,332 [0,138; 0,526]
Zyklus 6, Tag 1	181/2	83,2 (21,86)	3,9 (1,71)	137/1[b]	81,6 (22,27)	-0,4 (1,88)	4,3 [-0,1; 8,8] 0,0579	0,199 [-0,007; 0,404]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	84,1 (22,18)	4,0 (1,83)	32/1	85,4 (18,05)	2,7 (3,09)	1,3 [-5,4; 8,0] 0,6986	0,061 [-0,247; 0,369]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	89,0 (17,97)	7,4 (1,95)	17/1	81,5 (19,71)	-1,7 (3,83)	9,1 [0,9; 17,2] 0,0289	0,418 [0,043; 0,793]
Zyklus 15, Tag 1	66/2	90,4 (17,35)	7,1 (2,26)	9/1	88,3 (15,81)	4,7 (5,04)	2,4 [-8,3; 13,1] 0,6591	0,111 [-0,381; 0,603]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 18, Tag 1	51/0	90,5 (21,15)	5,0 (2,56)	6/0	88,9 (17,21)	7,3 (6,49)	-2,3 [-16,0; 11,3] 0,7350	-0,108 [-0,737; 0,520]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	91,1 (12,17)	8,5 (3,19)	3/0	88,9 (19,25)	5,7 (8,93)	2,9 [-15,7; 21,4] 0,7613	0,132 [-0,722; 0,986]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	91,0 (17,01)	7,8 (3,86)	2/0	100,0 (0,00)	8,5 (11,76)	-0,6 [-23,8; 22.5] 0,9582	-0,028 [-1,094; 1,037]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	100,0 (0,00)	5,7 (6,17)	1/0	100,0 (NA)	8,7 (16,14)	-3,0 [-33,3; 27,4] 0,8464	-0,137 [-1,534;1,259]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	92,6 (12,11)	4,5 (6,45)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	91,7 (12,60)	12,6 (6,63)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	90,0 (14,91)	-1,5 (8,86)	0/0	NA	NA	NA	NA
Emotionale Funktion								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	83,3 (20,11)	2,2 (1,10)	238/0[b]	80,6 (21,97)	-0,2 (1,14)	2,4 [-0,4; 5,2] 0,0972	0,149 [-0,027; 0,325]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	85,6 (18,54)	3,9 (1,12)	226/1[b]	82,7 (19,85)	1,7 (1,16)	2,1 [-0,7; 5,0] 0,1436	0,134 [-0,046; 0,314]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	86,2 (18,21)	4,6 (1,16)	195/0[b]	83,2 (20,15)	1,9 (1,22)	2,7 [-0,3; 5,7] 0,0831	0,167 [-0,022; 0,356]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	88,2 (16,59)	6,2 (1,20)	158/5[b]	84,4 (17,77)	2,0 (1,31)	4,2 [1,0; 7,4] 0,0101	0,264 [0,063; 0,466]
Zyklus 6, Tag 1	181/2	88,5 (15,74)	6,5 (1,25)	137/1[b]	85,4 (16,94)	2,9 (1,41)	3,6 [0,2; 7,0] 0,0404	0,225 [0,010; 0,441]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	90,0 (15,75)	8,2 (1,36)	32/1	84,8 (16,98)	3,4 (2,47)	4,7 [-0,7; 10,1] 0,0860	0,295 [-0,042; 0,631]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 12, Tag 1	107/1	90,7 (16,42)	9,1 (1,54)	17/1	84,3 (19,78)	5,1 (3,44)	3,9 [-3,3; 11,2] 0,2896	0,246 [-0,210; 0,702]
Zyklus 15, Tag 1	66/2	93,1 (13,42)	9,9 (1,87)	9/1	86,7 (13,72)	5,1 (4,62)	4,8 [-4,9; 14,5] 0,3312	0,302 [-0,307; 0,910]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	92,8 (13,23)	11,6 (2,17)	6/0	90,3 (11,08)	8,5 (6,05)	3,1 [-9,5; 15,7] 0,6306	0,194 [-0,596; 0,983]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	92,8 (11,10)	10,7 (2,73)	3/0	83,3 (14,43)	3,7 (8,47)	7,0 [-10,5; 24,4] 0,4343	0,436 [-0,657; 1,529]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	94,4 (8,03)	12,9 (3,14)	2/0	87,5 (17,68)	5,5 (10,60)	7,4 [-14,3; 29,1] 0,5049	0,463 [-0,898; 1,823]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	96,2 (7,78)	12,9 (4,43)	1/0	100,0 (NA)	9,4 (14,92)	3,6 [-26,6; 33,8] 0,8161	0,224 [-1,667; 2,115]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	99,1 (2,78)	16,5 (5,06)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	94,8 (7,63)	11,2 (5,38)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	96,7 (7,45)	9,4 (6,18)	0/0	NA	NA	NA	NA
Kognitive Funktion								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	88,5 (17,72)	-2,1 (0,99)	238/0[b]	88,7 (16,97)	-2,5 (1,02)	0,4 [-2,0; 2,9] 0,7185	0,032 [-0,144; 0,208]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	90,7 (15,14)	-0,4 (1,01)	226/1[b]	89,6 (16,56)	-1,6 (1,04)	1,2 [-1,3; 3,7] 0,3507	0,086 [-0,094; 0,265]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	91,7 (14,70)	0,5 (1,03)	195/0[b]	88,8 (16,79)	-2,8 (1,08)	3,4 [0,8; 6,0] 0,0116	0,242 [0,054; 0,430]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	91,7 (14,42)	0,8 (1,06)	158/5[b]	90,6 (15,93)	-1,8 (1,14)	2,5 [-0,2; 5,3] 0,0695	0,183 [-0,015; 0,381]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline** **LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert** **MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline** **LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI]** **p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 6, Tag 1	181/2	91,8 (13,52)	1,0 (1,10)	137/1[b]	90,1 (13,75)	-2,7 (1,21)	3,7 [0,8; 6,6] 0,0124	0,267 [0,058; 0,476]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	91,6 (13,84)	0,3 (1,18)	32/1	88,4 (17,42)	-3,2 (2,08)	3,5 [-1,0; 8,0] 0,1266	0,252 [-0,071; 0,575]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	90,9 (14,30)	-0,1 (1,32)	17/1	85,2 (23,49)	-4,6 (2,80)	4,5 [-1,5; 10,4] 0,1398	0,321 [-0,105; 0,747]
Zyklus 15, Tag 1	66/2	94,4 (9,38)	1,2 (1,55)	9/1	95,0 (8,05)	0,9 (3,70)	0,3 [-7,4; 8,1] 0,9365	0,023 [-0,535; 0,581]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	93,1 (10,10)	1,2 (1,70)	6/0	91,7 (9,13)	0,2 (4,48)	1,0 [-8,3; 10,4] 0,8297	0,074 [-0,599; 0,746]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	93,3 (8,30)	0,1 (2,11)	3/0	77,8 (9,62)	-7,7 (6,27)	7,8 [-5,1; 20,7] 0,2367	0,560 [-0,369; 1,490]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	93,1 (11,95)	1,5 (2,34)	2/0	75,0 (11,79)	-18,6 (7,67)	20,1 [4,4; 35,9] 0,0124	1,446 [0,315; 2,577]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	97,0 (6,74)	6,9 (4,04)	1/0	83,3 (NA)	-6,8 (11,24)	13,8 [-7,9; 35,4] 0,2118	0,988 [-0,566; 2,542]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	100,0 (0,00)	5,7 (4,99)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	100,0 (0,00)	-0,6 (4,97)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	100,0 (0,00)	2,2 (6,44)	0/0	NA	NA	NA	NA
Soziale Funktion								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	84,9 (22,17)	-0,6 (1,37)	238/0[b]	80,0 (25,63)	-5,0 (1,43)	4,4 [1,1; 7,8] 0,0094	0,233 [0,057; 0,409]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	88,5 (19,38)	1,4 (1,39)	226/1[b]	81,5 (23,89)	-4,5 (1,44)	5,9 [2,5; 9,3] 0,0007	0,309 [0,130; 0,488]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 4, Tag 1	221/0	88,9 (18,57)	1,6 (1,42)	195/0[b]	81,4 (22,65)	-6,0 (1,49)	7,6 [4,0; 11,1] < 0,0001	0,397 [0,212; 0,582]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	90,0 (16,65)	2,1 (1,45)	158/5[b]	83,6 (22,79)	-5,8 (1,56)	7,8 [4,1; 11,5] < 0,0001	0,409 [0,215; 0,603]
Zyklus 6, Tag 1	181/2	89,7 (17,44)	1,9 (1,50)	137/1[b]	84,9 (22,14)	-4,6 (1,64)	6,5 [2,6; 10,4] 0,0011	0,340 [0,136; 0,545]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	90,7 (16,57)	3,1 (1,60)	32/1	90,4 (14,45)	-0,3 (2,65)	3,5 [-2,3; 9,2] 0,2363	0,182 [-0,119; 0,484]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	92,3 (15,02)	3,2 (1,76)	17/1	88,9 (18,08)	0,1 (3,52)	3,1 [-4,4; 10,5] 0,4241	0,160 [-0,233; 0,553]
Zyklus 15, Tag 1	66/2	94,1 (11,79)	3,9 (2,05)	9/1	93,3 (16,10)	1,1 (4,68)	2,9 [-7,0; 12,7] 0,5664	0,151 [-0,365; 0,666]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	93,1 (13,81)	4,2 (2,17)	6/0	88,9 (17,21)	3,2 (5,35)	1,0 [-10,1; 12,2] 0,8548	0,055 [-0,531; 0,640]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	96,7 (9,18)	7,6 (2,69)	3/0	77,8 (19,25)	-8,9 (7,32)	16,5 [1,1; 32,0] 0,0361	0,864 [0,056; 1,672]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	94,4 (12,69)	3,4 (3,02)	2/0	83,3 (23,57)	-12,6 (9,04)	16,1 [-2,5; 34,7] 0,0899	0,840 [-0,132; 1,813]
Zyklus 27, Tag 1	10/1	97,0 (10,05)	6,5 (4,38)	1/0	100,0 (NA)	-11,3 (12,28)	17,9 [-7,9; 43,7] 0,1738	0,935 [-0,415; 2,284]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	96,3 (11,11)	0,4 (4,85)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	93,8 (12,40)	-1,5 (5,31)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	90,0 (14,91)	0,0 (6,42)	0/0	NA	NA	NA	NA

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität								
Zyklus 2, Tag 1	259/0	64,5 (19,07)	5,1 (1,25)	238/0[b]	60,4 (20,23)	1,4 (1,29)	3,7 [0,6; 6,8] 0,0178	0,213 [0,037; 0,388]
Zyklus 3, Tag 1	238/2	67,0 (17,21)	7,4 (1,27)	226/1[b]	61,2 (19,45)	1,4 (1,31)	6,0 [2,8; 9,1] 0,0002	0,341 [0,162; 0,521]
Zyklus 4, Tag 1	221/0	68,7 (17,97)	8,3 (1,29)	195/0[b]	64,0 (19,15)	3,1 (1,36)	5,2 [1,9; 8,4] 0,0018	0,298 [0,111; 0,484]
Zyklus 5, Tag 1	201/1	69,1 (18,38)	8,3 (1,33)	158/5[b]	64,4 (20,89)	2,4 (1,43)	6,0 [2,5; 9,4] 0,0007	0,342 [0,145; 0,538]
Zyklus 6, Tag 1	181/2	69,5 (17,44)	8,6 (1,38)	137/1[b]	65,7 (18,89)	3,4 (1,52)	5,2 [1,6; 8,8] 0,0051	0,298 [0,090; 0,507]
Zyklus 9, Tag 1	147/0	70,4 (18,28)	8,9 (1,48)	32/1	72,0 (17,28)	5,5 (2,59)	3,5 [-2,1; 9,0] 0,2240	0,198 [-0,122; 0,518]
Zyklus 12, Tag 1	107/1	72,1 (15,96)	9,8 (1,63)	17/1	70,8 (20,06)	4,7 (3,45)	5,1 [-2,2; 12,3] 0,1726	0,290 [-0,127; 0,707]
Zyklus 15, Tag 1	66/2	72,8 (16,01)	10,2 (1,93)	9/1	80,0 (16,76)	12,1 (4,57)	-1,9 [-11,5; 7,6] 0,6936	-0,110 [-0,659; 0,439]
Zyklus 18, Tag 1	51/0	71,1 (18,96)	10,0 (2,18)	6/0	76,4 (17,01)	3,2 (6,03)	6,8 [-5,8; 19,3] 0,2901	0,388 [-0,331; 1,108]
Zyklus 21, Tag 1	27/3	71,1 (14,96)	10,2 (2,67)	3/0	72,2 (17,35)	7,2 (7,98)	2,9 [-13,5; 19,4] 0,7254	0,169 [-0,776; 1,113]
Zyklus 24, Tag 1	23/1	70,5 (17,72)	9,6 (2,98)	2/0	75,0 (23,57)	5,6 (9,84)	4,0 [-16,2; 24,2] 0,6990	0,228 [-0,930; 1,387]

Endpunkt Zeitpunkt	**Cemiplimab (N=183)**			**CTx (N=280)**			**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/n1	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**n/n1**	**Ausgangswert MW (StD)**	**Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI] p-Wert[a]**	**SMD [95 %-KI]**
Zyklus 27, Tag 1	10/1	78,8 (10,78)	16,7 (4,51)	1/0	66,7 (NA)	-10,7 (13,97)	27,4 [-0,6; 55,5] 0,0550	1,573 [-0,034; 3,180]
Zyklus 30, Tag 1	8/1	71,3 (11,11)	9,6 (4,98)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 33, Tag 1	7/1	66,7 (9,96)	4,9 (5,15)	0/0	NA	NA	NA	NA
Zyklus 36, Tag 1	5/0	73,3 (9,13)	8,2 (6,19)	0/0	NA	NA	NA	NA

Die Analysen basieren auf einem MMRM; imputiert wurde mittels LOCF.

a: KI mit zugehörigem p-Wert basiert auf dem Behandlungsunterschied (Cemiplimab vs. CTx) der LS-MWD unter Verwendung des MMRM-Modells mit Behandlungsarm und Baseline-Wert, Histologie- und geografische Region-Strata, Visite, Behandlung zur Visite, Baseline-Wert zur Visite als feste Faktoren
b: Änderungen von Zyklus 2 bis Zyklus 6 für 237/0, 225/1, 194/0, 157/5 bzw. 136/1 Patienten verfügbar.

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz *(least square-mean value difference*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (*mixed model for repeated measures*); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; NA: Nicht zutreffend (*not applicable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SE: Standardfehler (*standard error*); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges‘ g; StD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 zeigten die mittels MMRM-Analysen berechneten Veränderungen des EORTC QLQ-C30 zu den einzelnen Zyklen gegenüber Baseline für „Physische Funktion“ von Zyklus 2 bis Zyklus 9 und für „Soziale Funktion“ und „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ von Zyklus 2 bis Zyklus 6 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cemiplimab. Für die übrigen Funktionsskalen traten vereinzelt statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cemiplimab auf (Tabelle 4-54).

Die zugehörigen Longitudinalplots sind in Abbildung 4-101, Abbildung 4-102, Abbildung 4-103, Abbildung 4-104, Abbildung 4-105 und Abbildung 4-106 dargestellt.

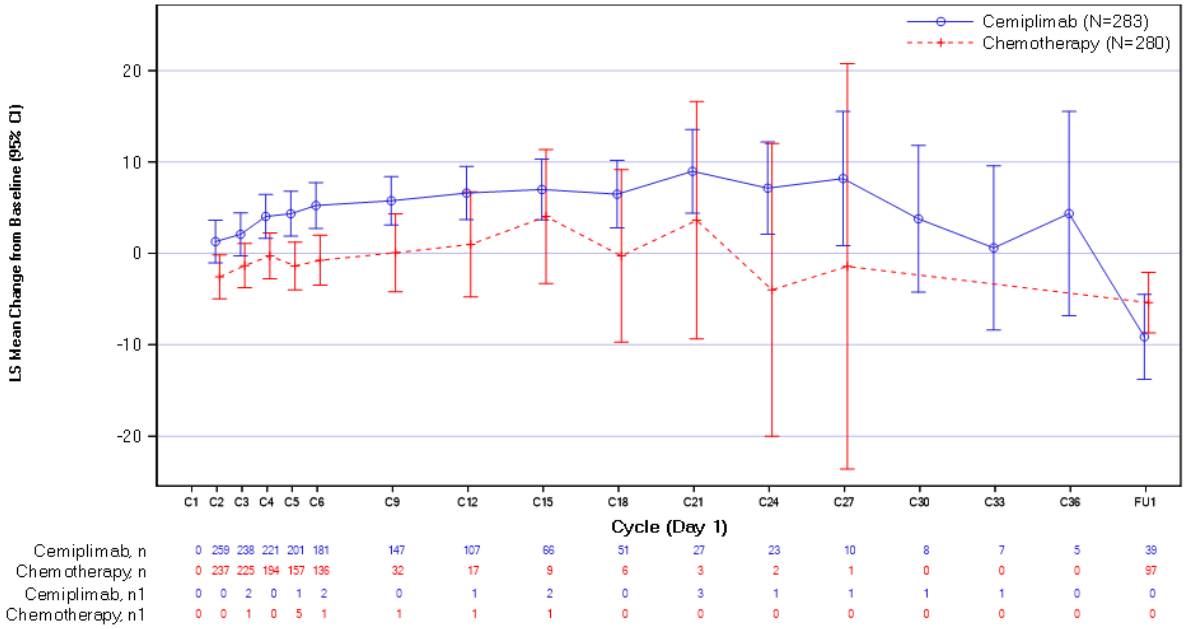


Abbildung 4-101: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

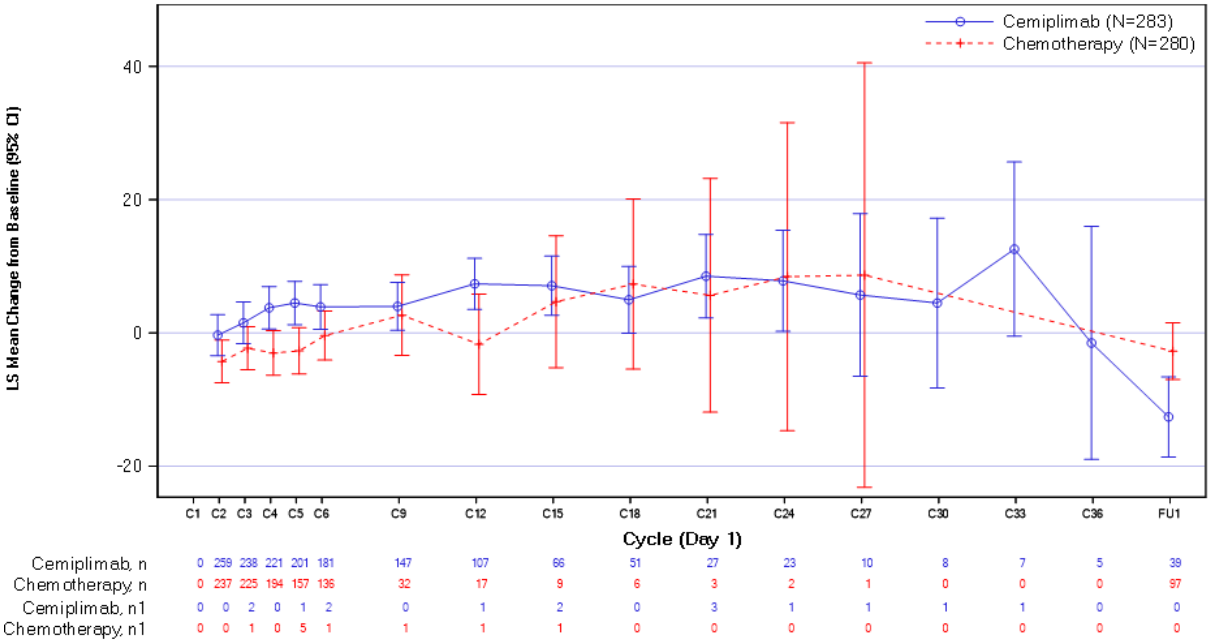


Abbildung 4-102: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

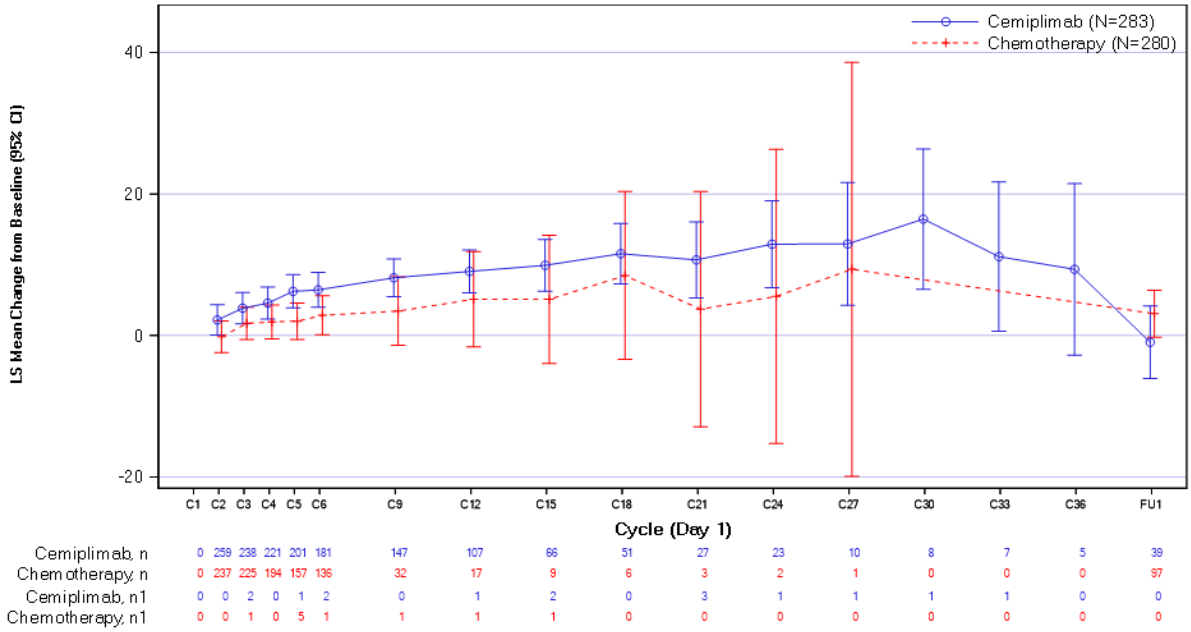


Abbildung 4-103: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

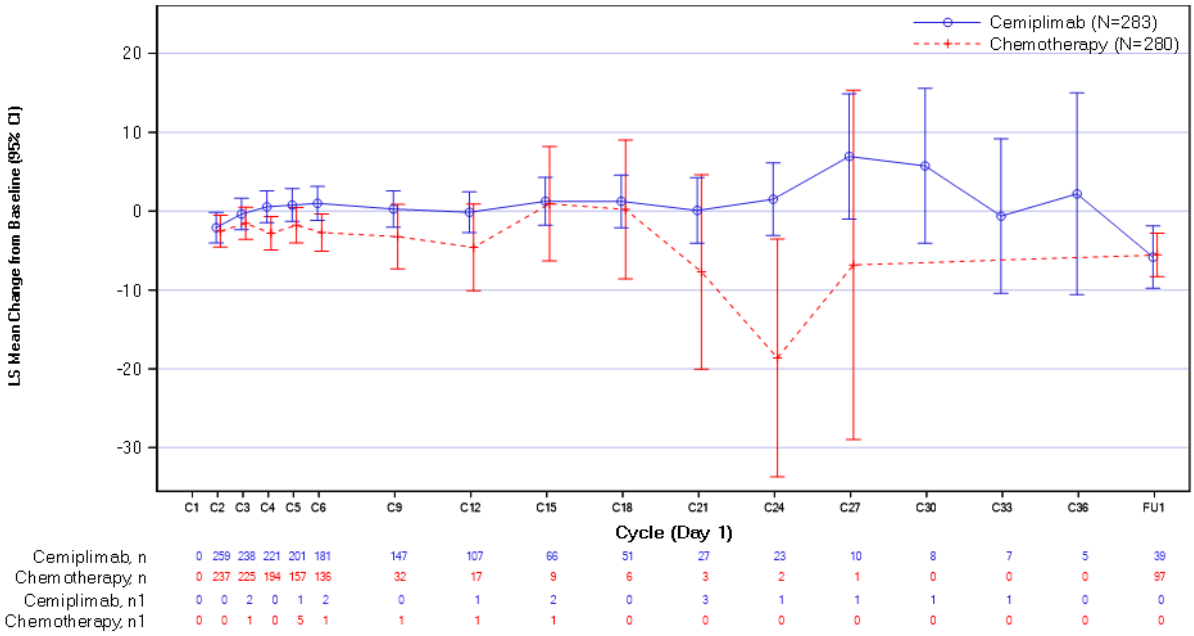


Abbildung 4-104: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

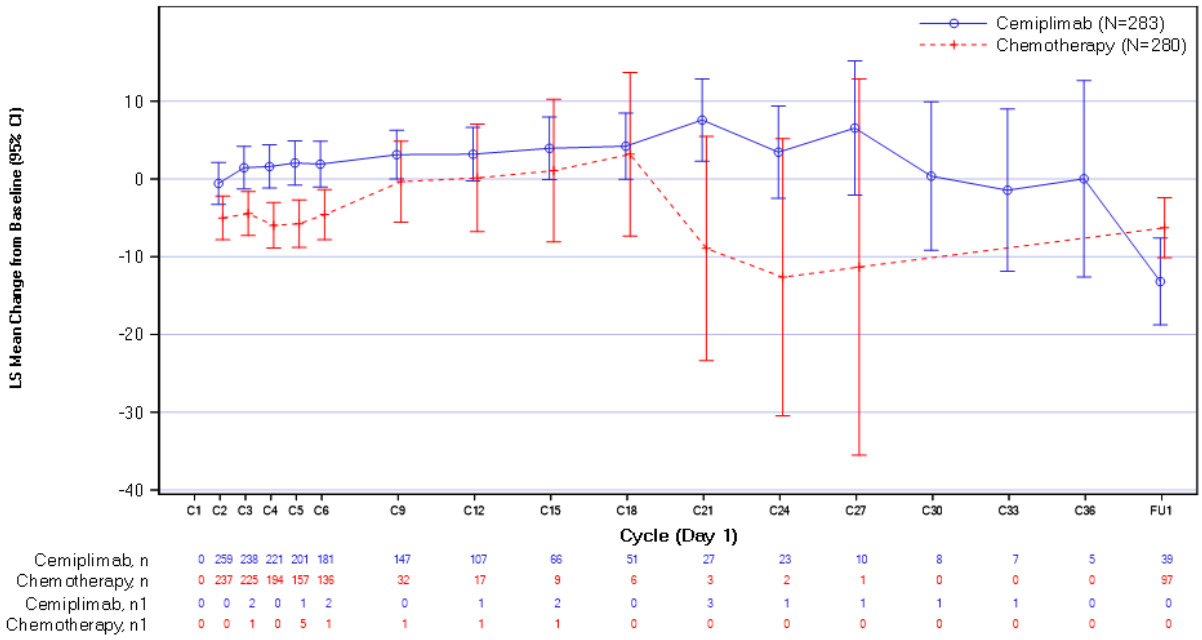


Abbildung 4-105: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

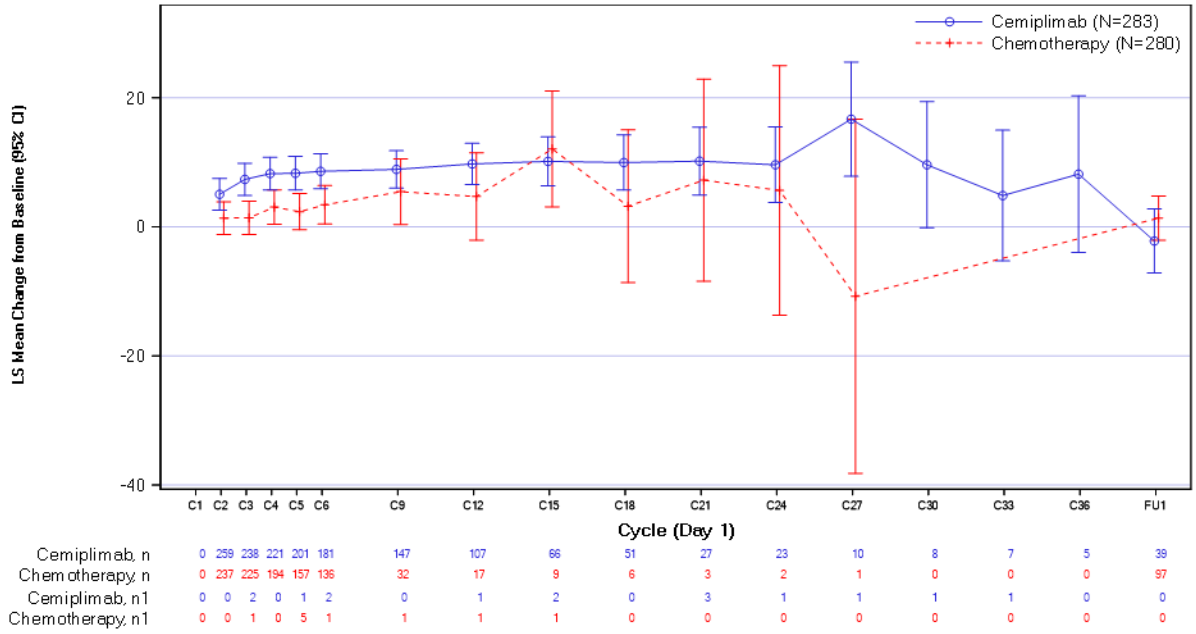


Abbildung 4-106: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Cemiplimab				**CTx**				**Cemiplimab vs. CTx**	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Physische Funktion									
283	96 (33,9)	187 (66,1)	13,14 [9,69; NC]	280	118 (42,1)	162 (57,9)	3,78 [2,76; NC]	0,528 [0,399; 0,699]	< 0,0001
Rollenfunktion									
283	109 (38,5)	174 (61,5)	13,14 [5,72; NC]	280	122 (43,6)	158 (56,4)	3,19 [2,23; 4,34]	0,666 [0,511; 0,868]	0,0027

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Emotionale Funktion									
283	73 (25,8)	210 (74,2)	NC [NC; NC]	280	87 (31,1)	193 (68,9)	8,44 [4,67; NC]	0,584 [0,422; 0,808]	0,0012
Kognitive Funktion									
283	105 (37,1)	178 (62,9)	10,61 [7,66; NC]	280	112 (40,0)	168 (60,0)	3,91 [2,92; 5,62]	0,645 [0,489; 0,851]	0,0019
Soziale Funktion									
238	111 (39,2)	172 (60,8)	11,96 [6,57; 24,87]	280	124 (44,3)	156 (55,7)	3,52 [2,23; 4,57]	0,603 [0,463; 0,785]	0,0002
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität									
283	108 (38,2)	175 (61,8)	9,89 [5,62; NC]	280	110 (39,3)	170 (60,7)	4,34 [3,06; 8,18]	0,773 [0,590; 1,014]	0,0625

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Cox-Proportional-Hazard Modell, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) anhand IWRS (Cemiplimab vs. CTx).

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 betrug der Median der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline anhand des EORTCQLQ-C30 im Cemiplimab-Arm zwischen 9,89 Monaten für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ und 13,14 Monaten für „Physische Funktion“ und „Rollenfunktion“. Im CTx-Arm lagen die Mediane zum Zeitpunkt des Datenschnitts zwischen 3,19 Monaten für „Rollenfunktion“ und 8,44 Monaten für „Emotionale Funktion“. Im Cemiplimab-Arm wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte für „Emotionale Funktion“ nicht erreicht. Die Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen fielen für alle Funktionen statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus. Für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen (Tabelle 4-55).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-107, Abbildung 4-108, Abbildung 4-109, Abbildung 4-110, Abbildung 4-111 und Abbildung 4-112 dargestellt.

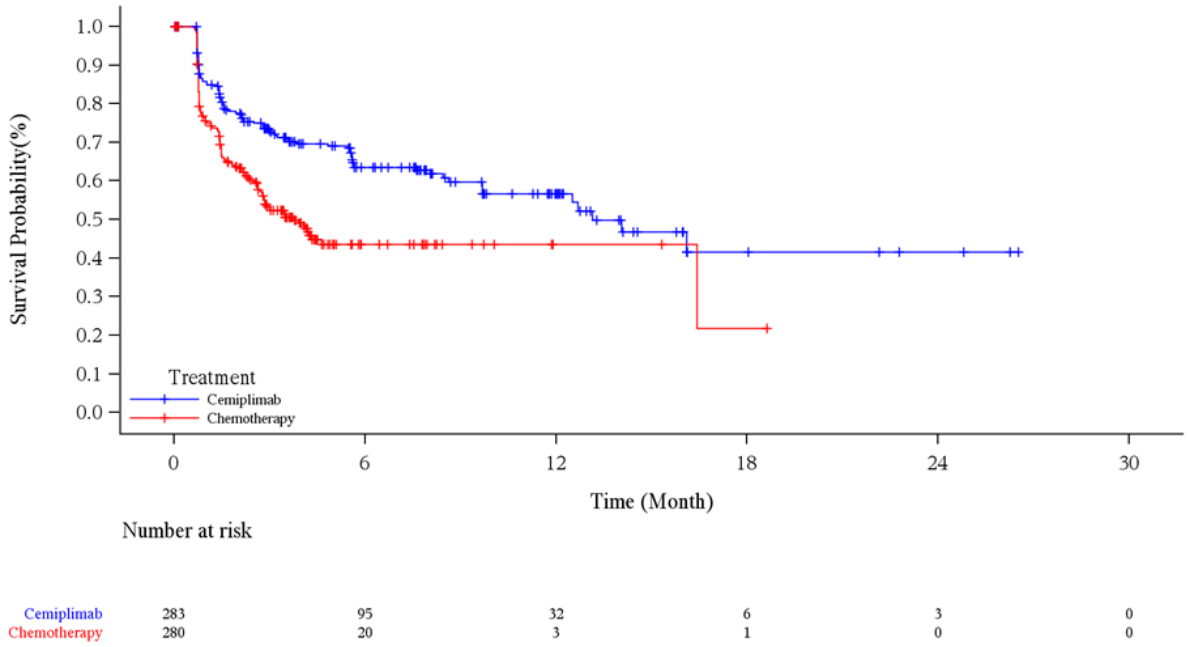


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

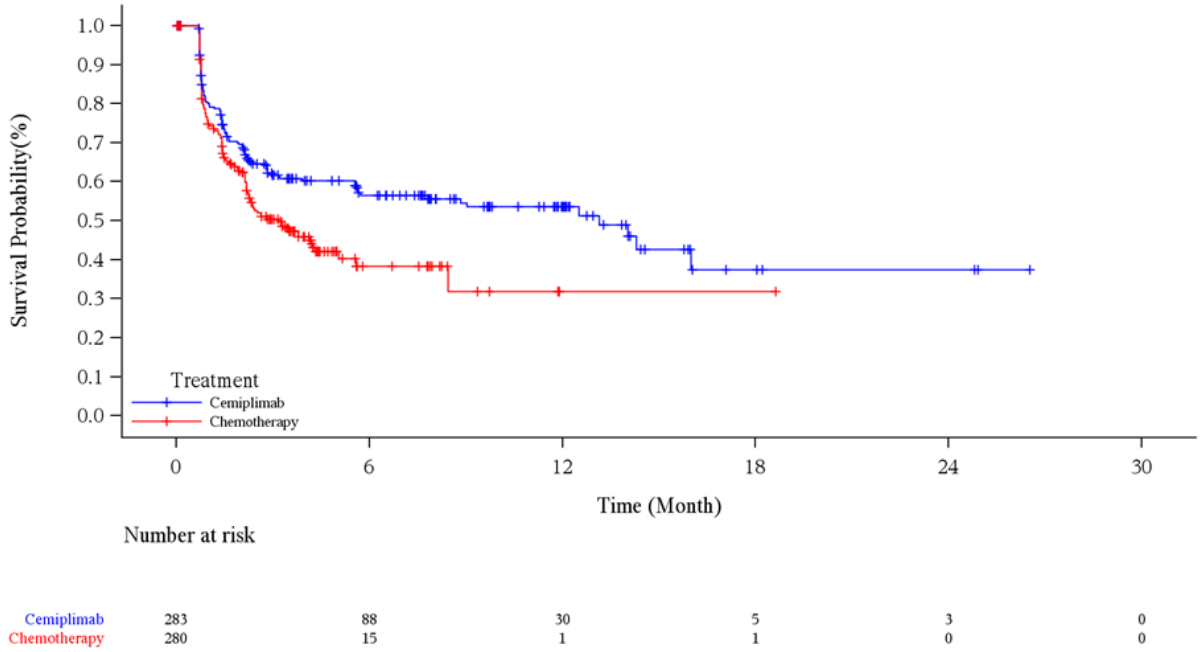


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

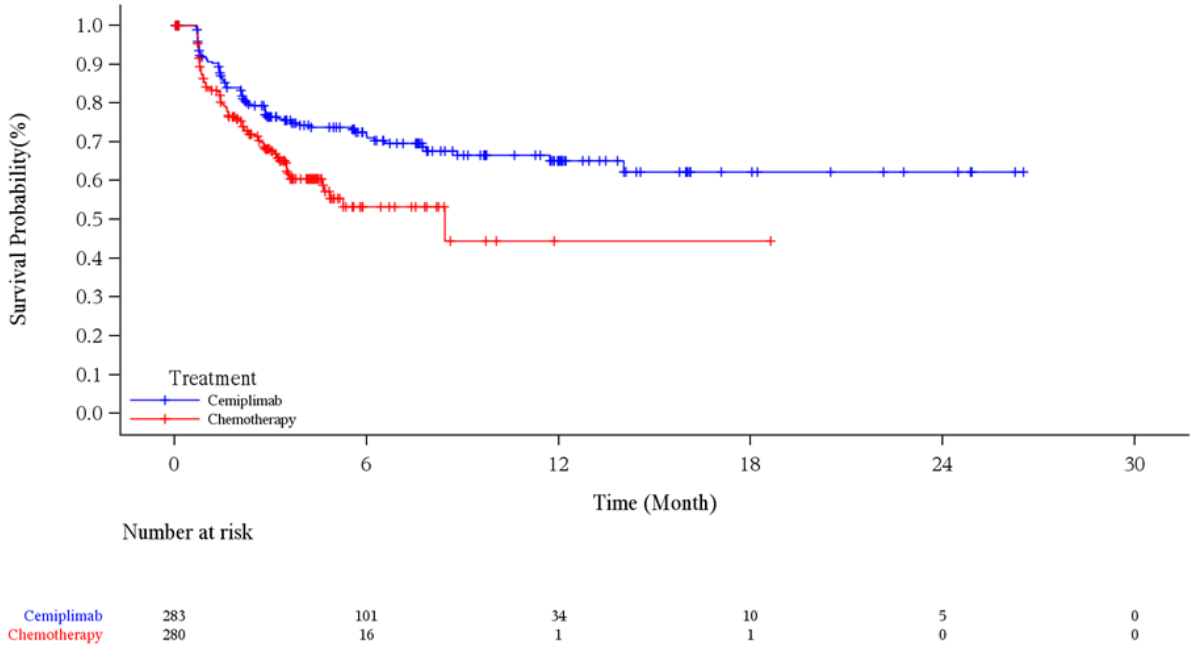


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

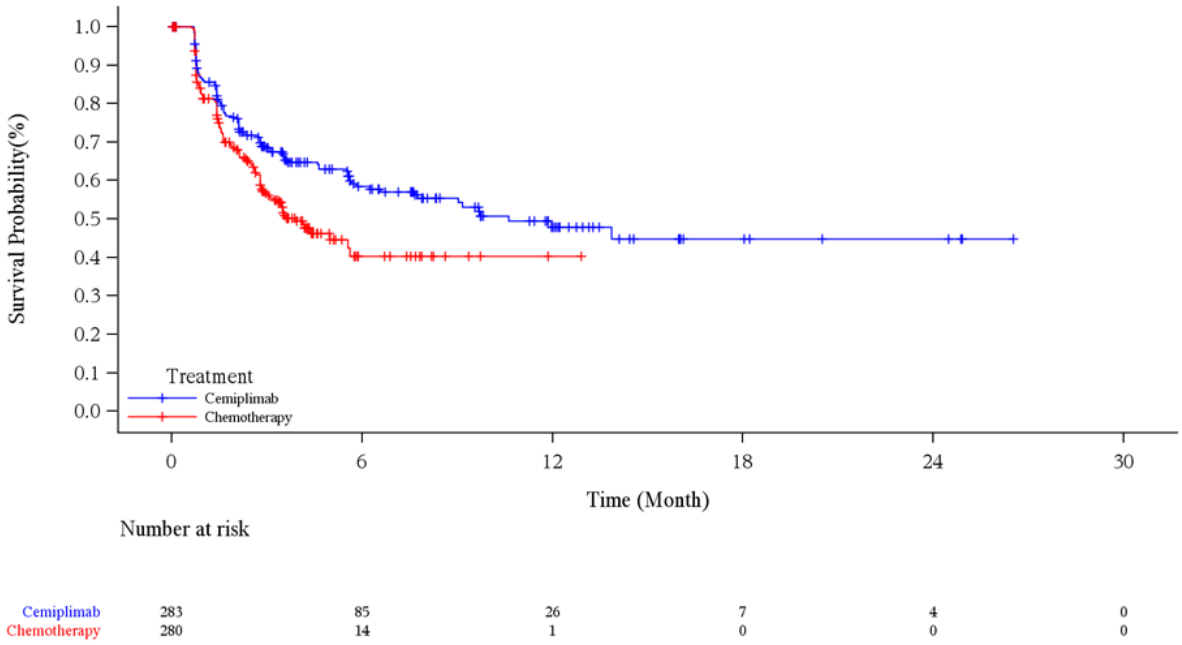


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

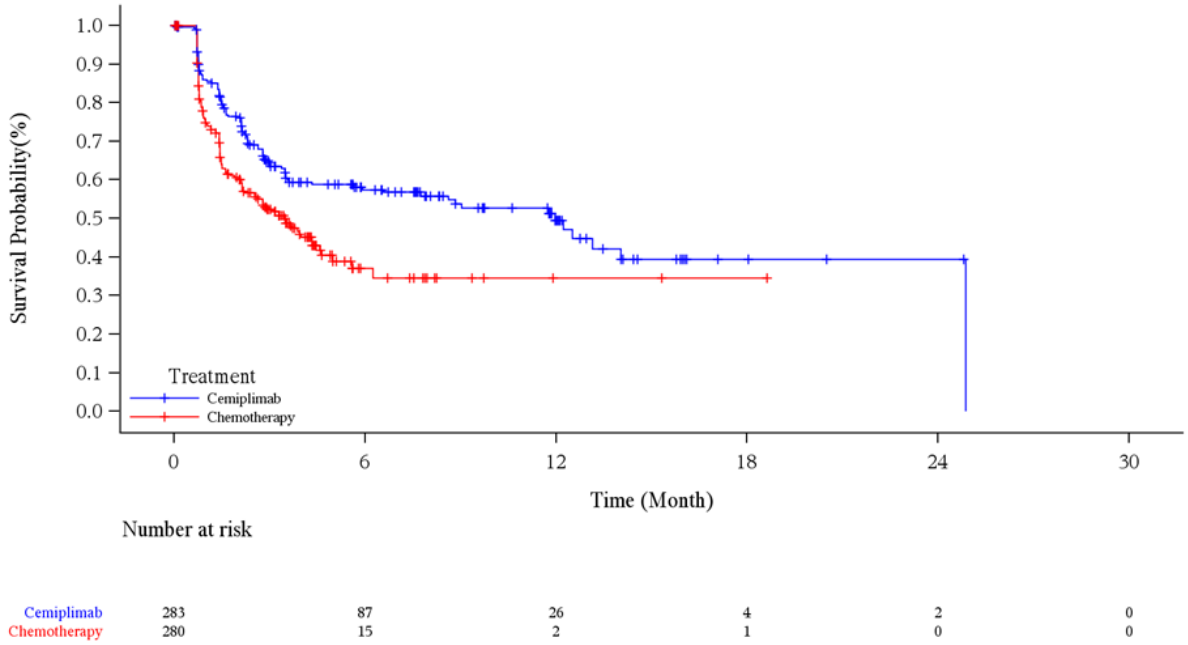


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

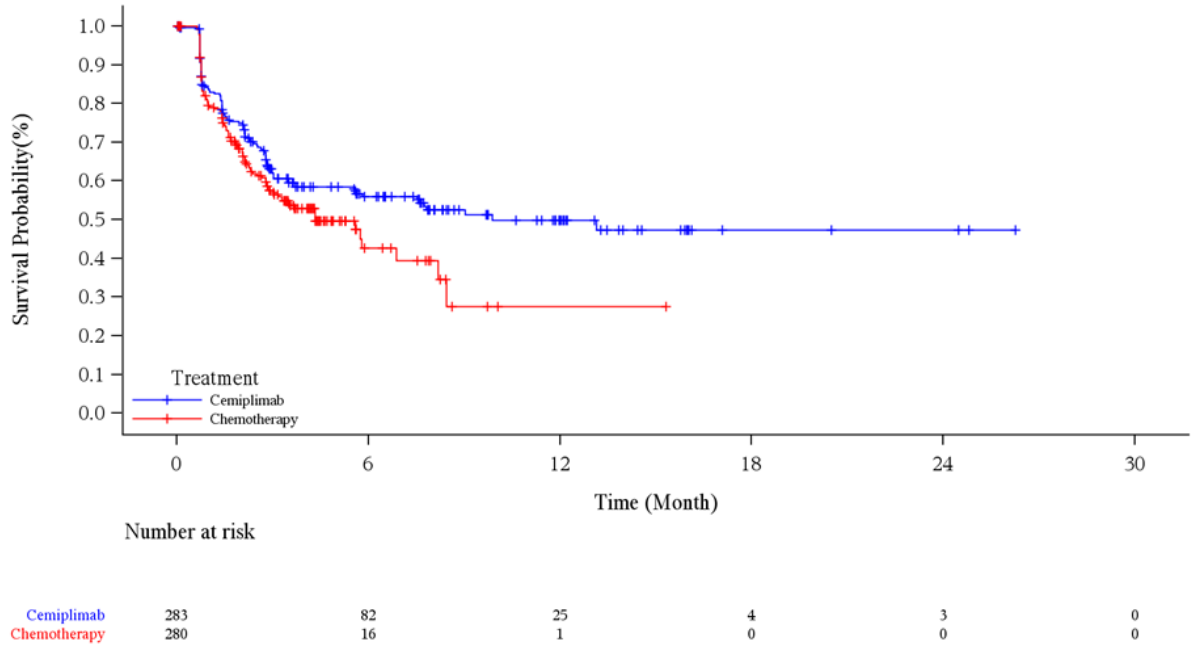


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Cemiplimab				**CTx**				**Cemiplimab vs. CTx**	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Physische Funktion									
283	25 (8,8)	258 (91,2)	NC [22,14; NC]	280	42 (15,0)	238 (85,0)	NC [NC; NC]	0,378 [0,221; 0,645]	0,0004
Rollenfunktion									
283	26 (9,2)	257 (90,8)	NC [20,30; NC]	280	41 (14,6)	239 (85,4)	NC [NC; NC]	0,447 [0,268; 0,746]	0,0021

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Emotionale Funktion									
283	13 (4,6)	270 (95,4)	NC [NC; NC]	280	23 (8,2)	257 (91,8)	NC [NC; NC]	0,360 [0,171; 0,760]	0,0073
Kognitive Funktion									
283	23 (8,1)	260 (91,9)	NC [NC; NC]	280	33 (11,8)	247 (88,2)	14,49 [11,17; NC]	0,493 [0,284; 0,858]	0,0123
Soziale Funktion									
238	27 (9,5)	256 (90,5)	NC [22,37; NC]	280	57 (20,4)	223 (79,6)	NC [12,29; NC]	0,360 [0,226; 0,574]	< 0,0001
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität									
283	30 (10,6)	253 (89,4)	NC [NC; NC]	280	38 (13,6)	242 (86,4)	NC [NC; NC]	0,620 [0,379; 1,015]	0,0575

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Cox-Proportional-Hazard Modell, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) anhand IWRS (Cemiplimab vs. CTx).

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 unterschied sich die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 deutlich zwischen den beiden Studienarmen. Im Cemiplimab-Arm wurde der Median der Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für keine Funktion erreicht. Im CTx-Arm wurde die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um 10 Punkte zum Datenschnitt nur für „Kognitive Funktion“ mit 14,49 Monaten erreicht. Mit Ausnahme von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ fielen die Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus (Tabelle 4-56).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-113, Abbildung 4-114, Abbildung 4-115, Abbildung 4-116, Abbildung 4-117 und Abbildung 4-118 dargestellt.

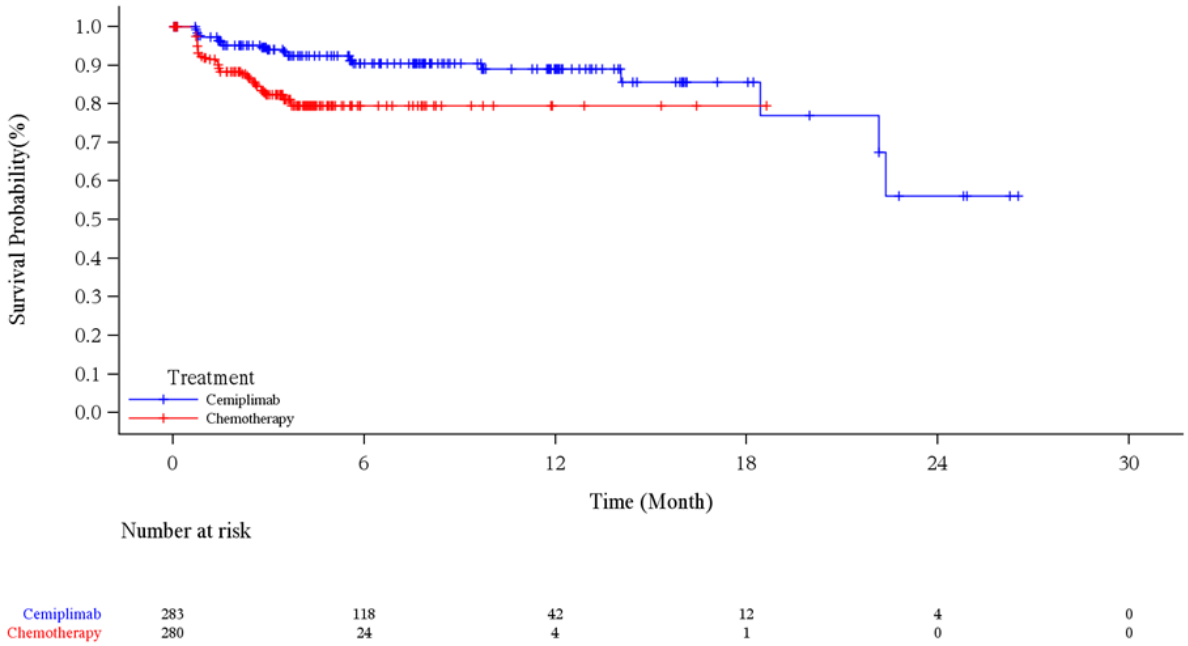


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

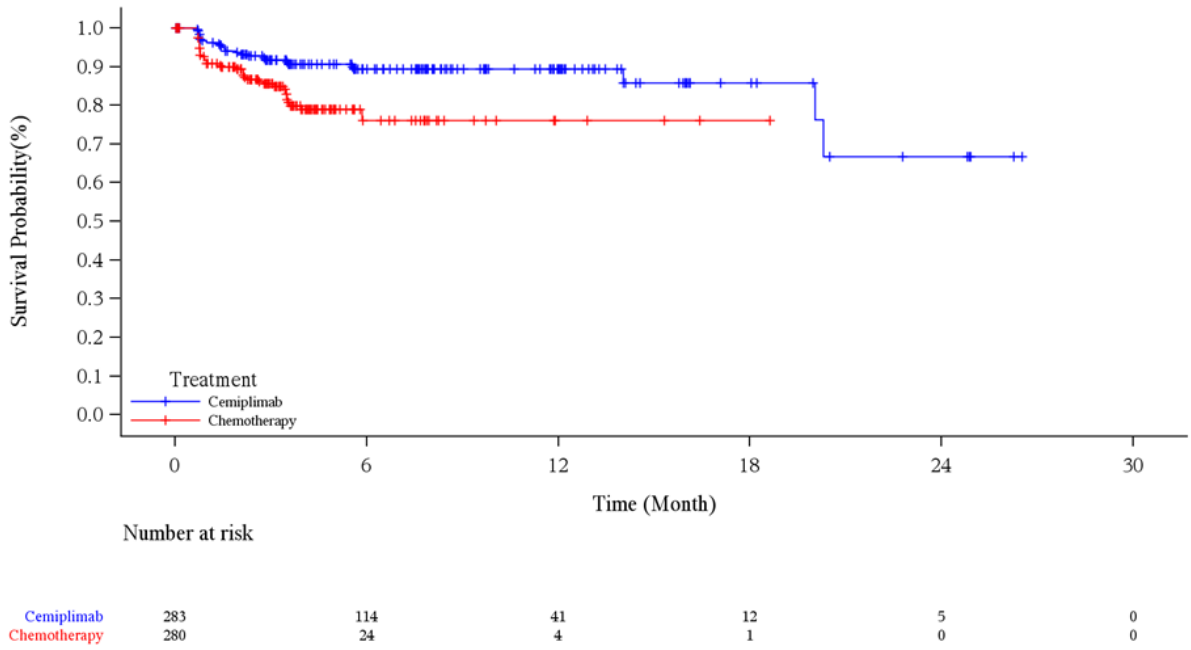


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

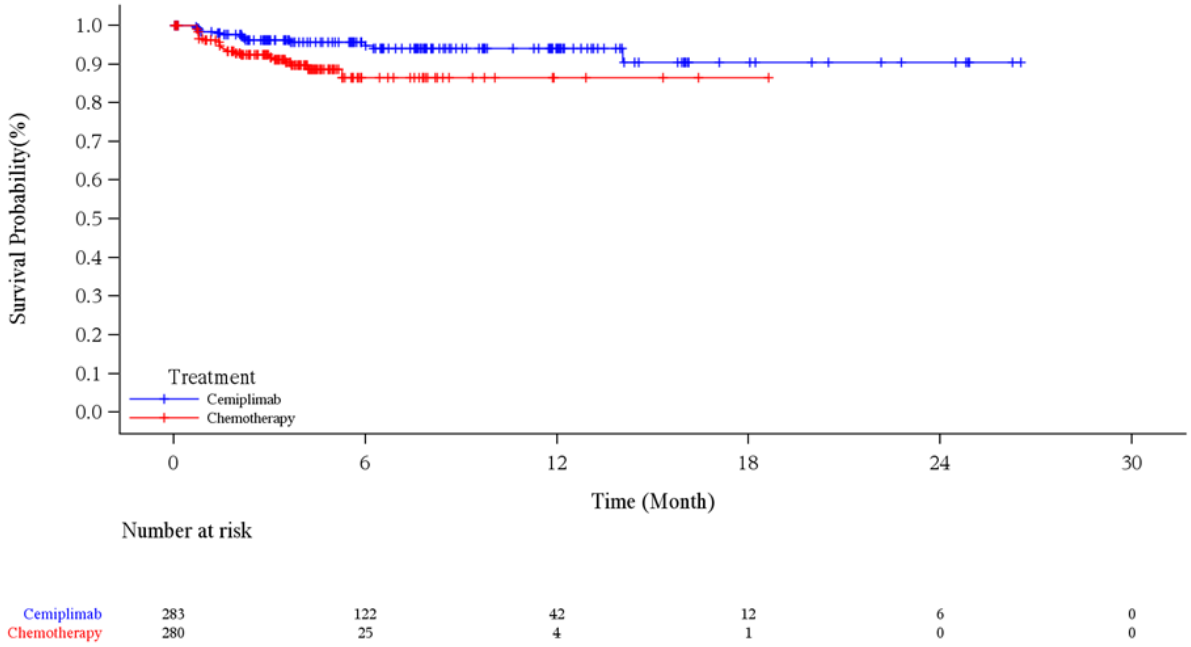


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

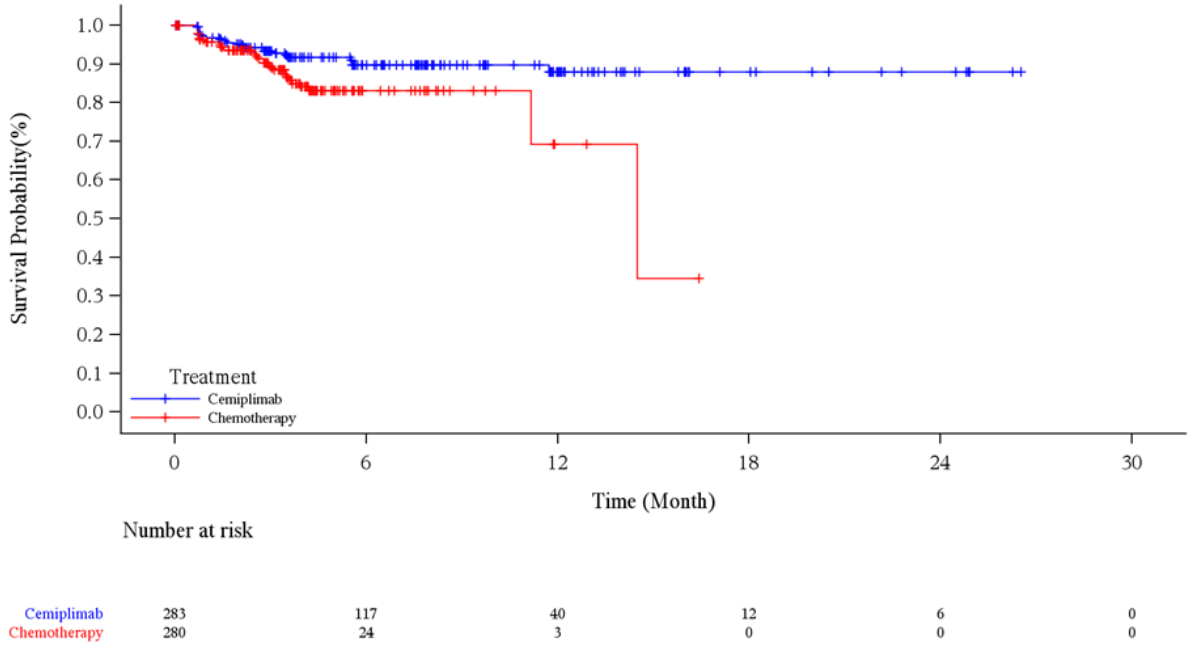


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

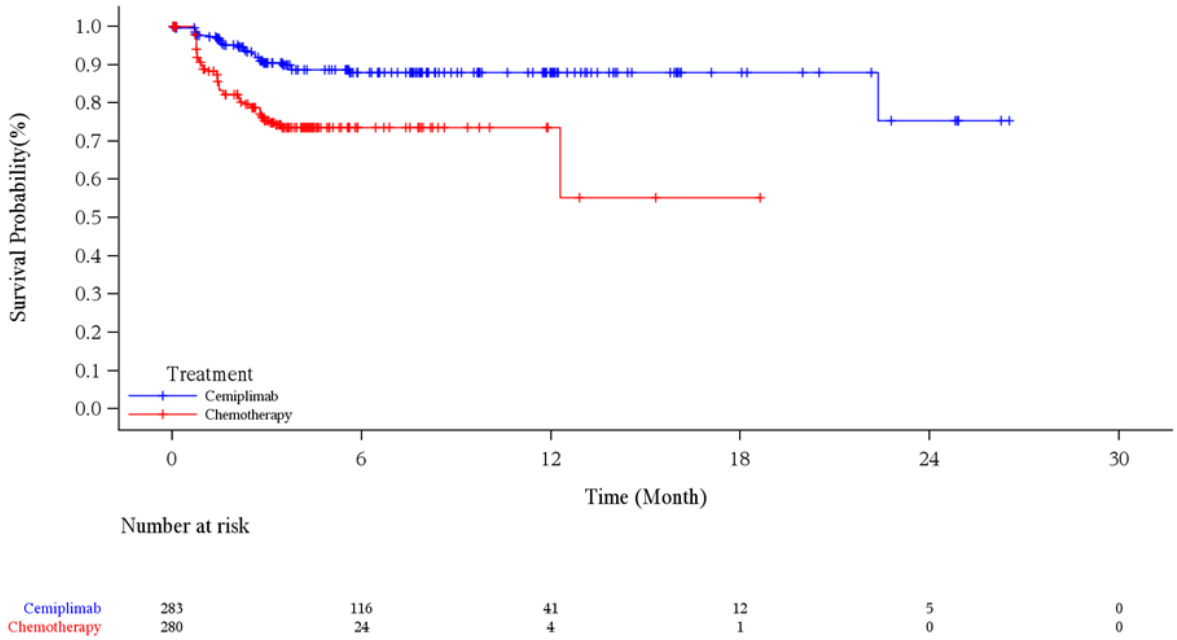


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

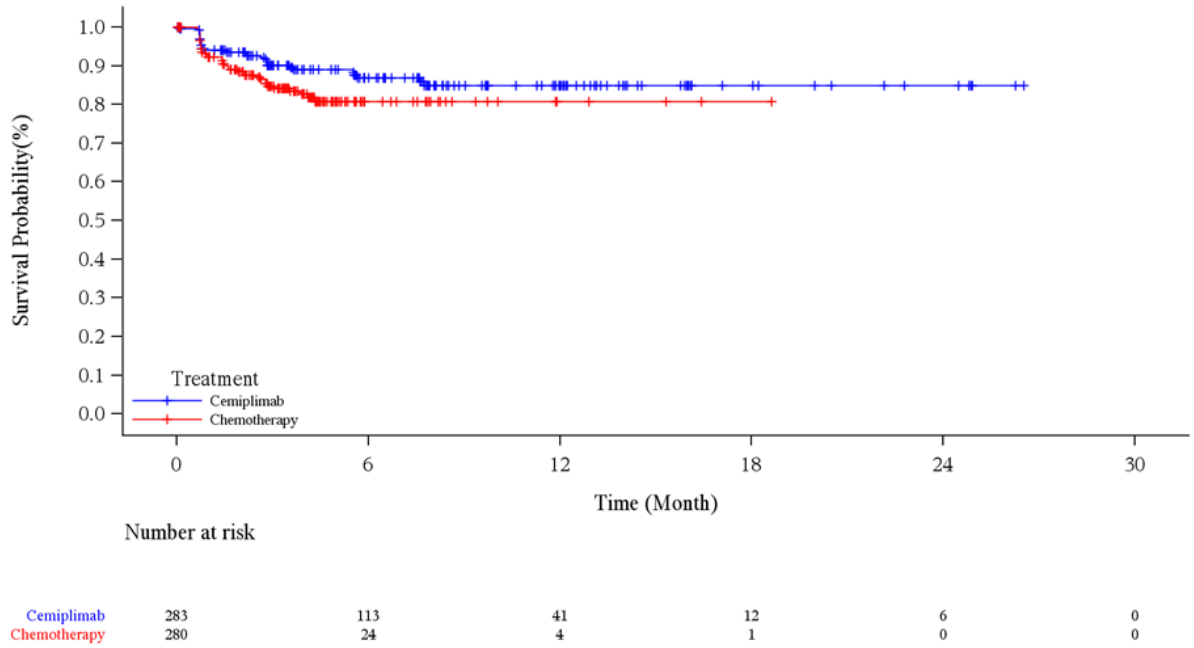


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Cemiplimab				**CTx**				**Cemiplimab vs. CTx**	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Physische Funktion									
283	113 (39,9)	170 (60,1)	2,79 [2,07; 3,19]	280	87 (31,1)	193 (68,9)	3,35 [2,33; NC]	1,306 [0,985; 1,731]	0,0639
Rollenfunktion									
283	102 (36,0)	181 (64,0)	1,45 [1,08; 2,10]	280	100 (35,7)	180 (64,3)	1,58 [1,41; 2,10]	0,997 [0,753; 1,319]	0,9818

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Emotionale Funktion									
283	106 (37,5)	177 (62,5)	1,48 [1,41; 2,14]	280	88 (31,4)	192 (68,6)	1,61 [1,41; 2,17]	1,050 [0,790; 1,398]	0,7360
Kognitive Funktion									
283	92 (32,5)	191 (67,5)	1,41 [0,85; 1,48]	280	72 (25,7)	208 (74,3)	1,41 (0,82; 1,51]	1,122 [0,823; 1,530]	0,4676
Soziale Funktion									
238	88 (31,1)	195 (68,9)	1,41 [0,79; 1,45]	280	68 (24,3)	212 (75,7)	1,48 [0,95; 2,33]	1,303 [0,945; 1,796]	0,1059
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität									
283	148 (52,3)	135 (47,7)	2,10 [1,51; 2,43]	280	106 (37,9)	174 [62,1)	3,52 [2,69; NC]	1,402 [1,090; 1,802]	0,0084

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Cox-Proportional-Hazard Modell, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) anhand IWRS (Cemiplimab vs. CTx).

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 wurde der Median der Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in beiden Studienarmen bereits nach 1,41 Monaten für „Kognitive Funktion“ erreicht. Im Cemiplimab-Arm lag die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um 10 Punkte für „Soziale Funktion“ ebenfalls bei 1,41 Monaten. Die längste Dauer bis zum Erreichen des Medians betrug 2,79 Monate für „Physische Funktion“ im Cemiplimab-Arm und 3,52 Monate für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ im CTx-Arm. Die Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen fielen für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus (Tabelle 4-57).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-119, Abbildung 4-120, Abbildung 4-121, Abbildung 4-122, Abbildung 4-123 und Abbildung 4-124 dargestellt.

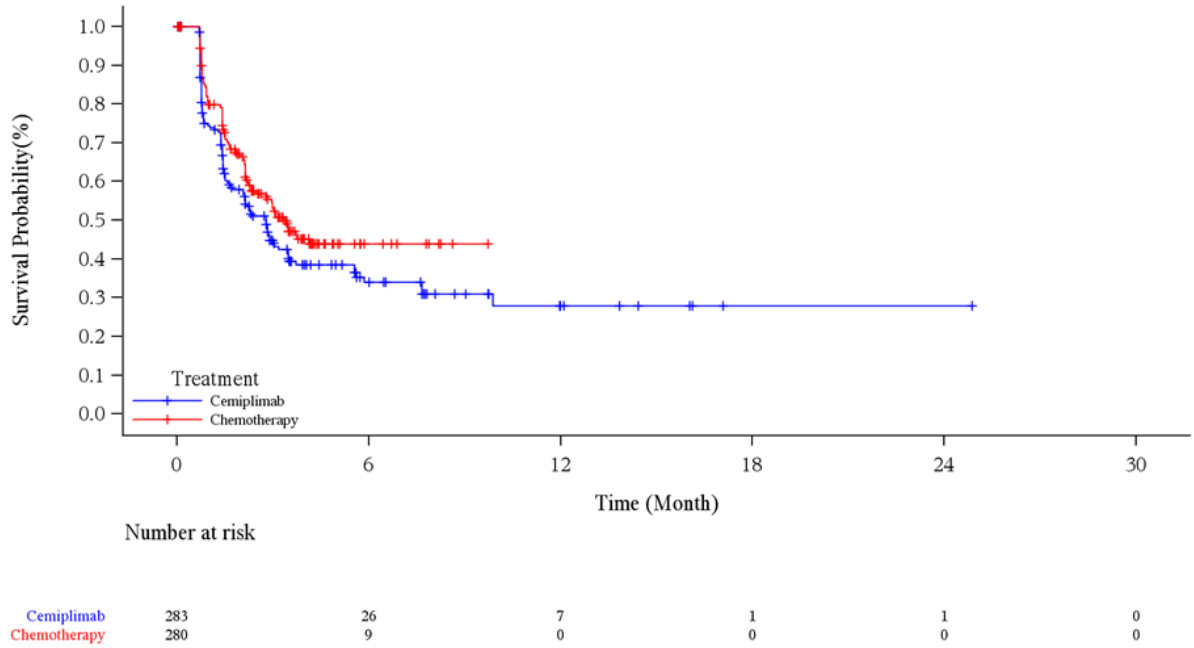


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

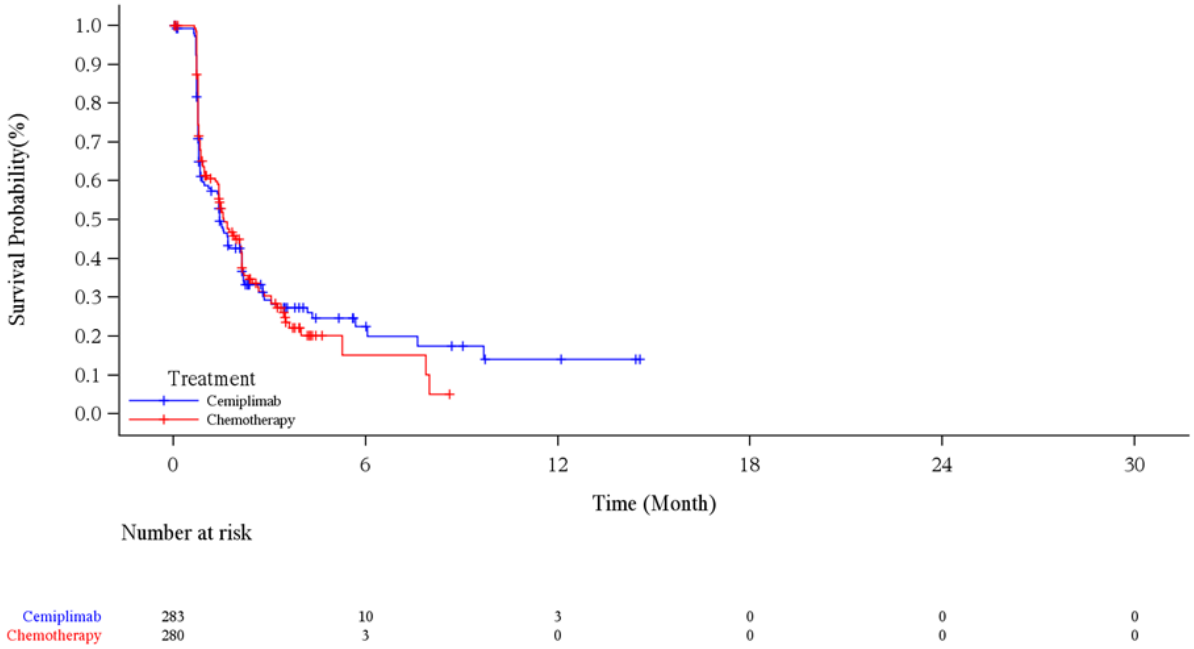


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

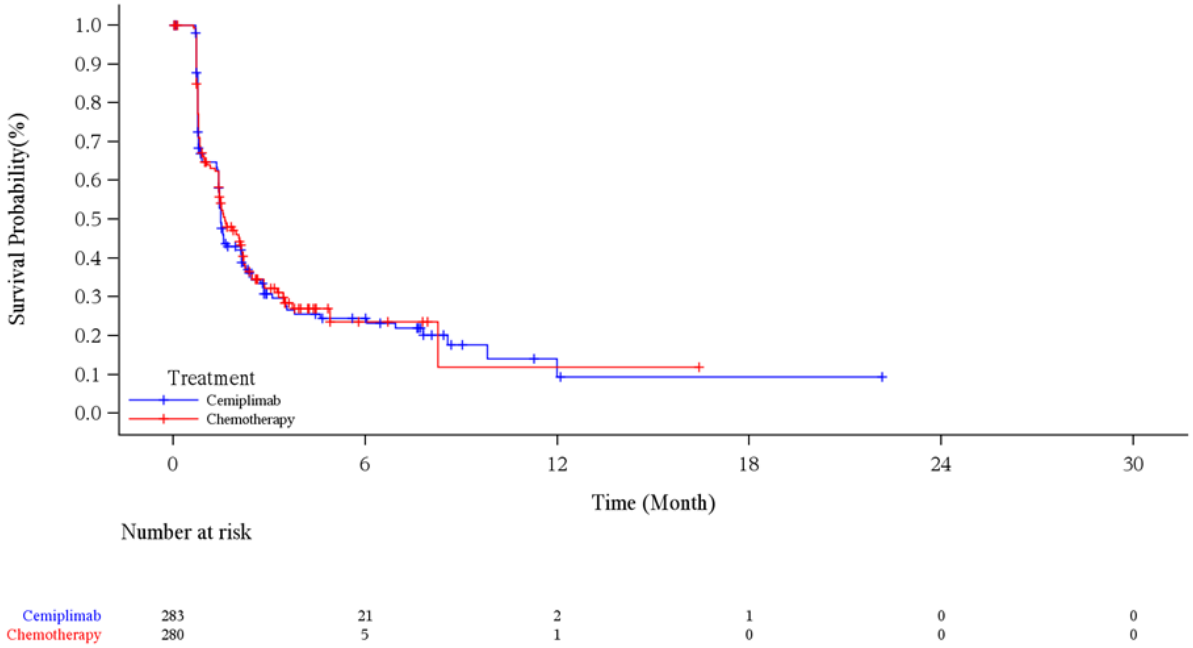


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

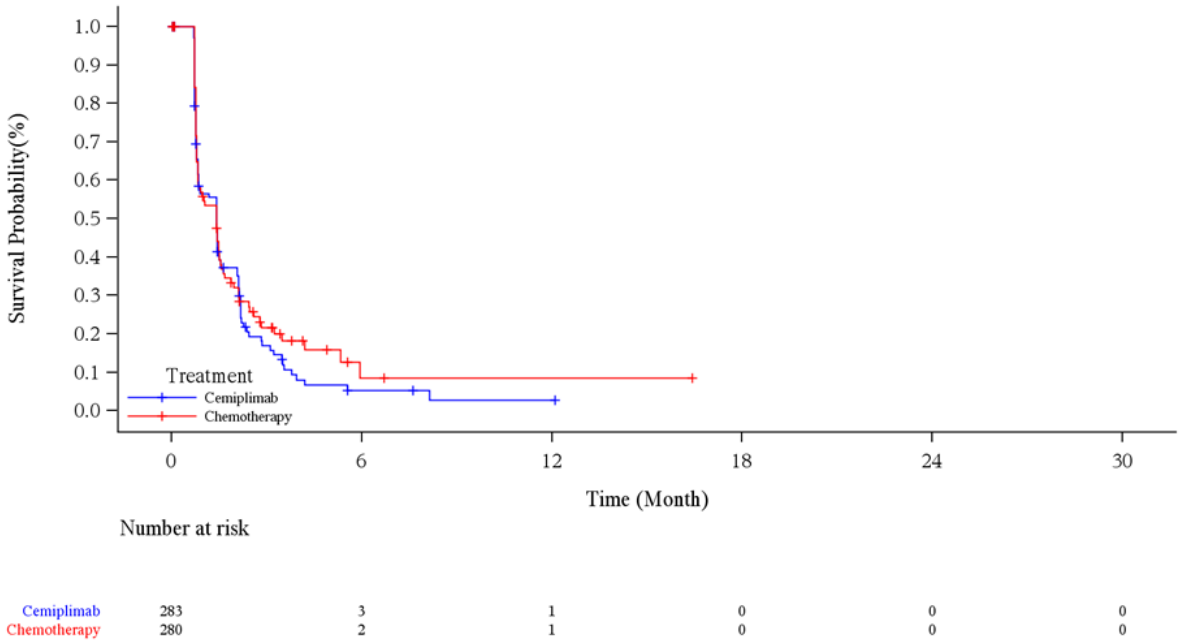


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

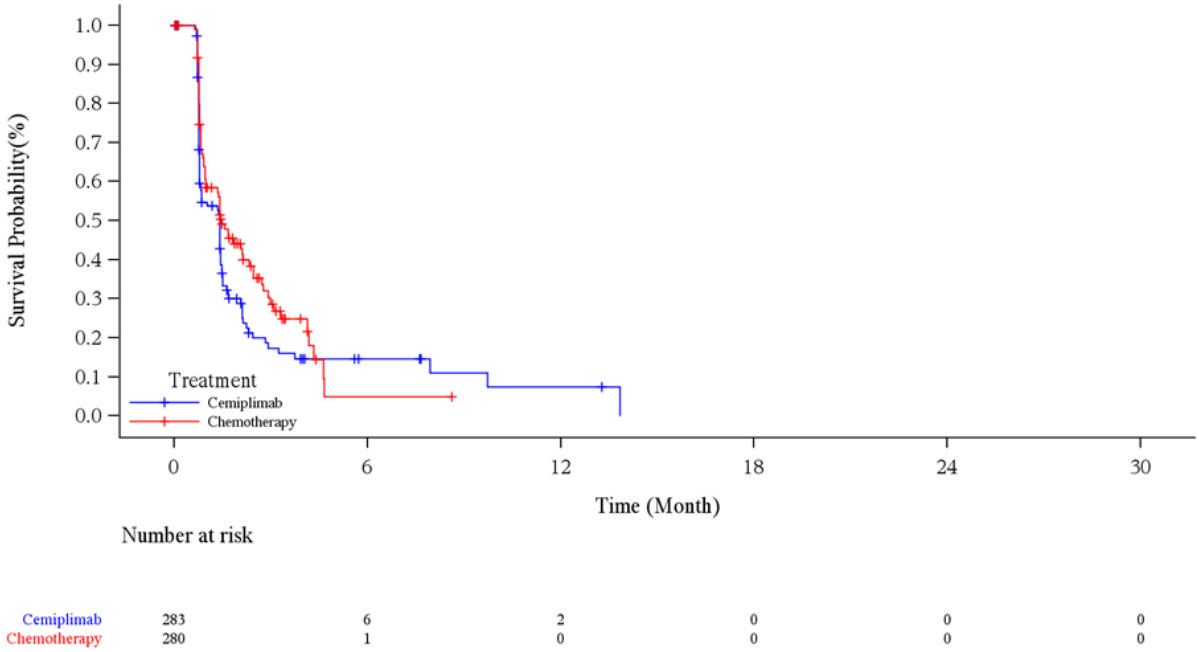


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

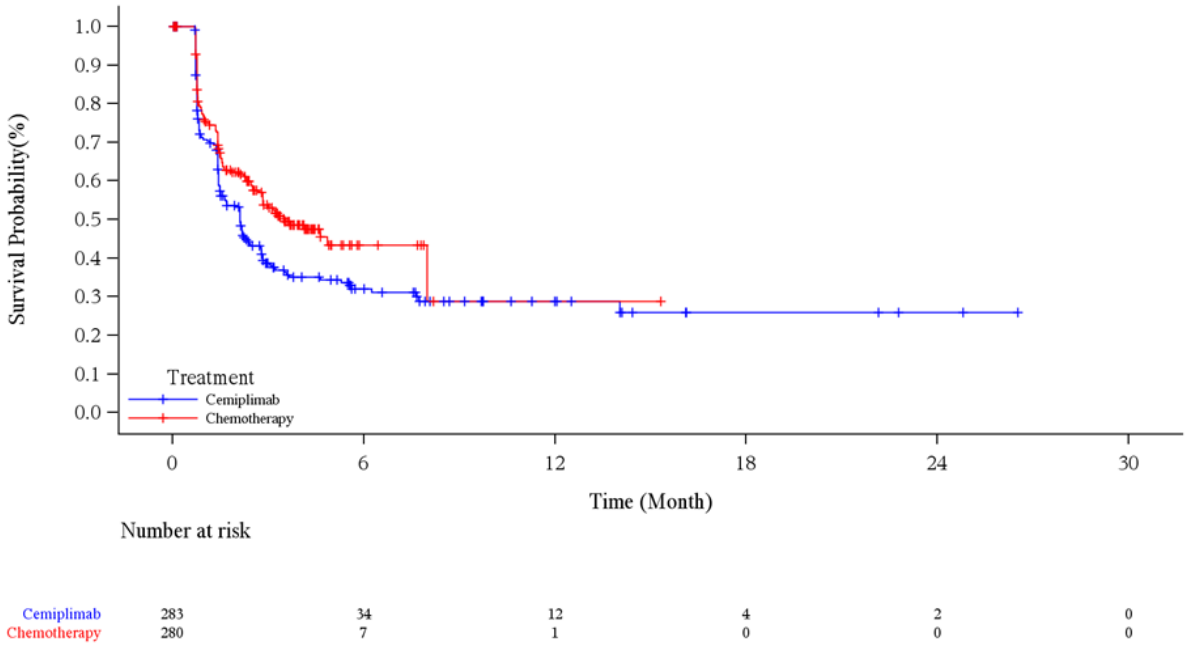


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Cemiplimab				**CTx**				**Cemiplimab vs. CTx**	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Physische Funktion									
283	62 (21,9)	221 (78,1)	14,95 [9,89; NC]	280	38 (13,6)	242 (86,4)	NC [NC; NC]	1,418 [0,943; 2,131]	0,0933
Rollenfunktion									
283	59 (20,8)	224 (79,2)	9,23 [5,49; NC]	280	49 (17,5)	231 (82,5)	7,82 [3,65; 10,74]	1,012 [0,684; 1,498]	0,9524

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**N**	**n1 (%)**	**n2 (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Emotionale Funktion									
283	62 (21,9)	221 (78,1)	7,66 [5,29; NC]	280	45 (16,1)	235 (83,9)	8,28 [7,82; NC]	1,137 [0,768; 1,684]	0,5211
Kognitive Funktion									
283	51 (18,0)	232 (82,0)	3,94 [2,43; 20,04]	280	35 (12,5)	245 (87,5)	6,11 [3,48; NC]	1,220 [0,788; 1,889]	0,3722
Soziale Funktion									
238	48 (17,0)	235 (83,0)	8,15 [2,89; 12,42]	280	38 (13,6)	242 (86,4)	4,67 [3,55; 13,24]	0,919 [0,593; 1,423]	0,7042
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität									
283	70 (24,7)	213 (75,3)	NC [NC; NC]	280	50 (17,9)	230 (82,1)	NC [7,98; NC]	1,220 [0,843; 1,765]	0,2929

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Cox-Proportional-Hazard Modell, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) anhand IWRS (Cemiplimab vs. CTx).

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 wurden in beiden Studienarmen vergleichbare Ergebnisse für die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline erfasst. Im Cemiplimab-Arm lagen die Mediane zwischen 3,94 Monaten für „Kognitive Funktion“ und 14,95 Monaten für „Physische Funktion“, im CTx-Arm zwischen 4,67 Monaten für „Soziale Funktion“ und 8,28 Monaten für „Emotionale Funktion“. Dagegen wurde die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um 10 Punkte für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ in keinem der beiden Studienarme erreicht. Im CTx-Arm betraf dies ebenfalls „Physische Funktion“. Die Ergebnisse ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen (Tabelle 4-58).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-125, Abbildung 4-126, Abbildung 4-127, Abbildung 4-128, Abbildung 4-129 und Abbildung 4-130 dargestellt.

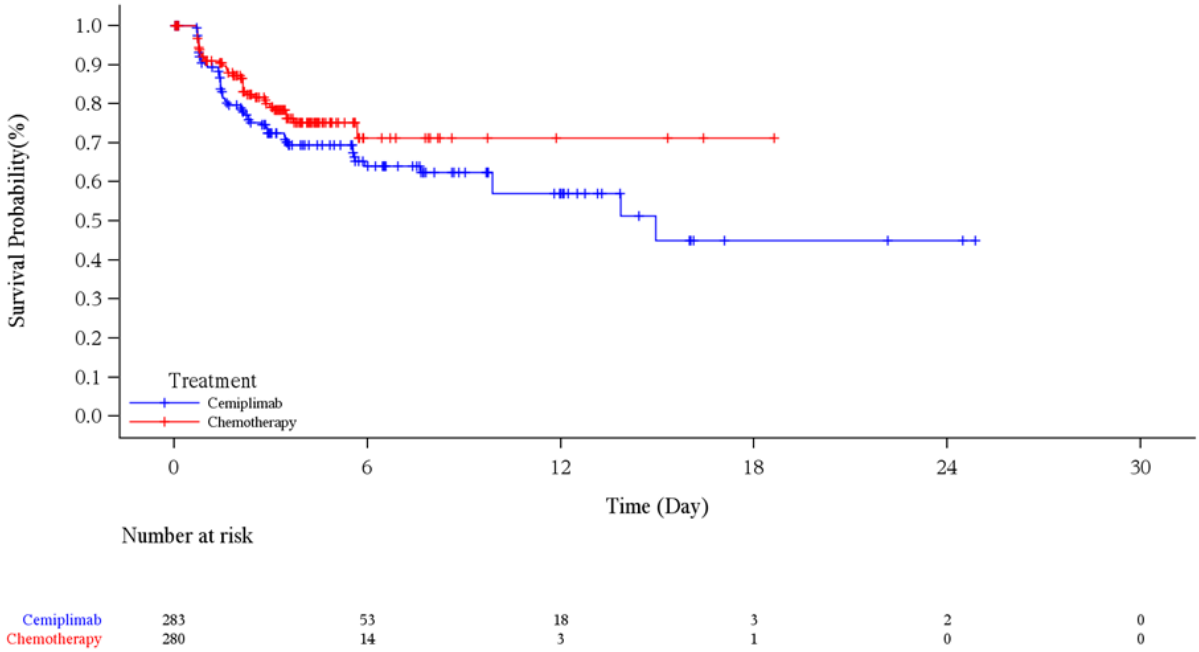


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

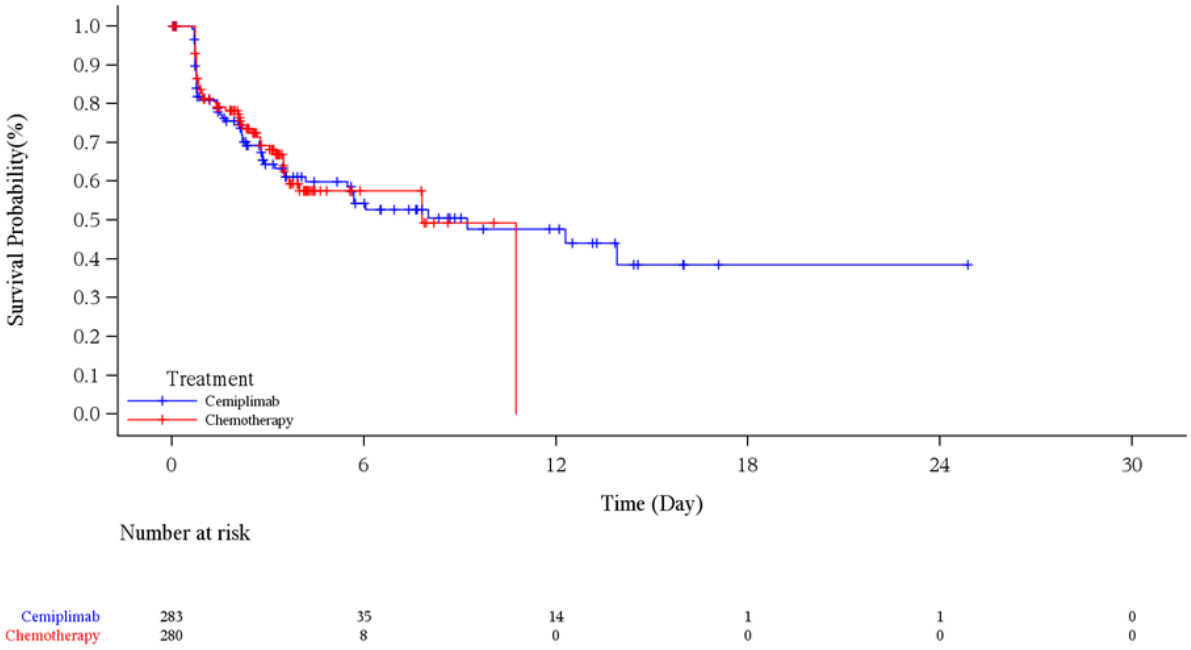


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

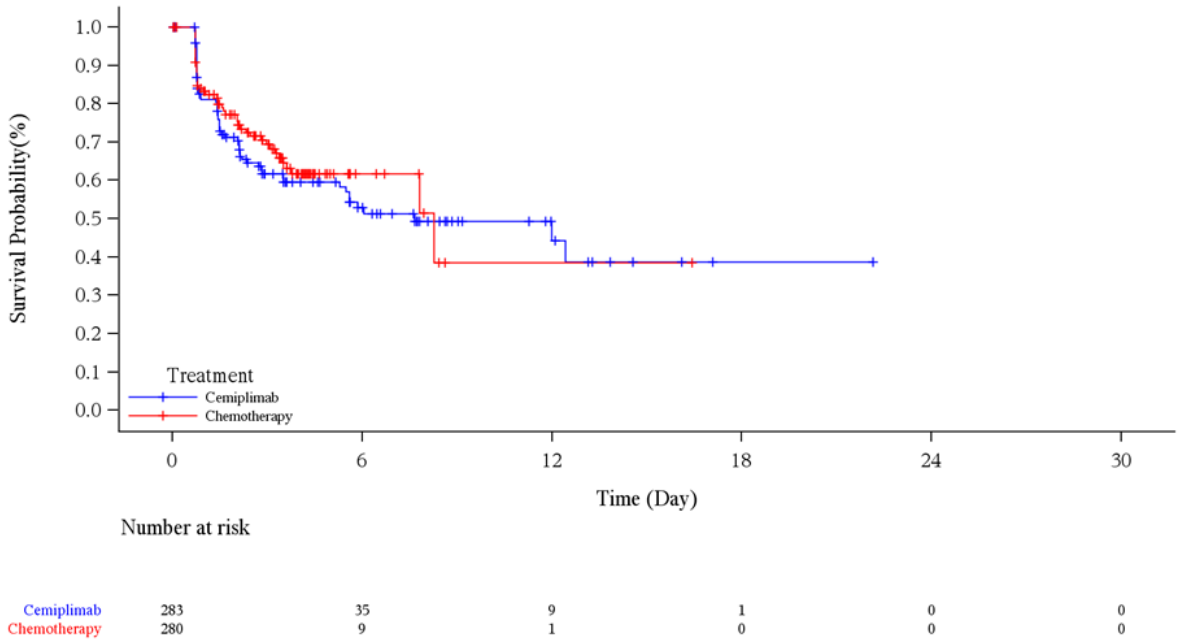


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

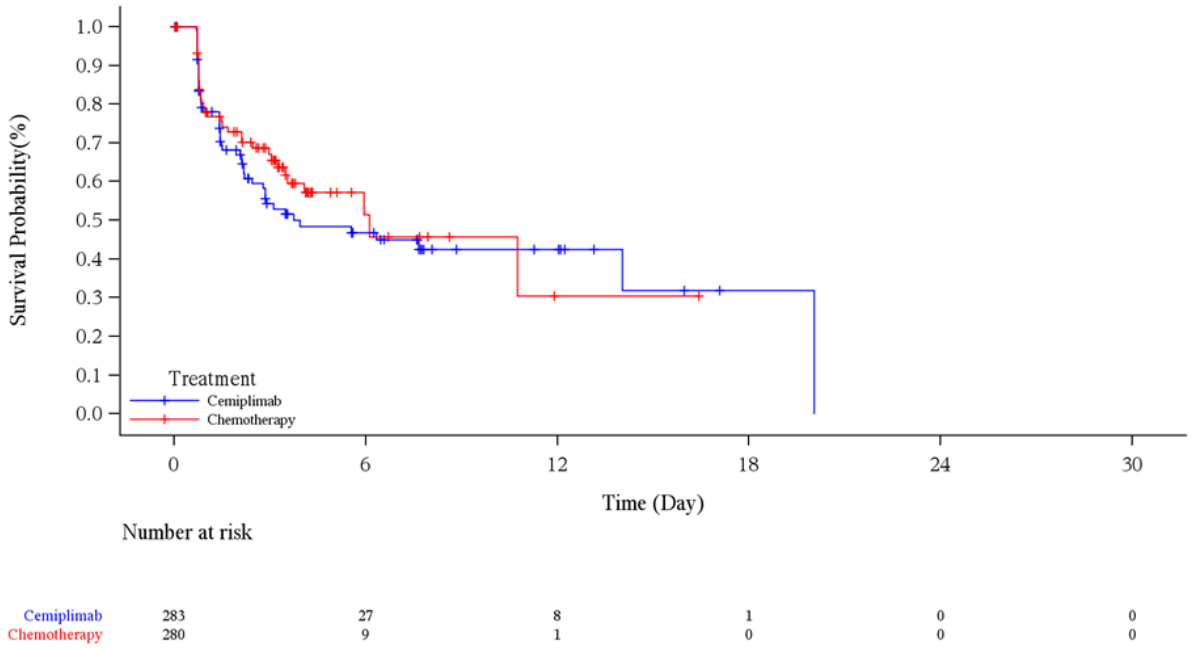


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

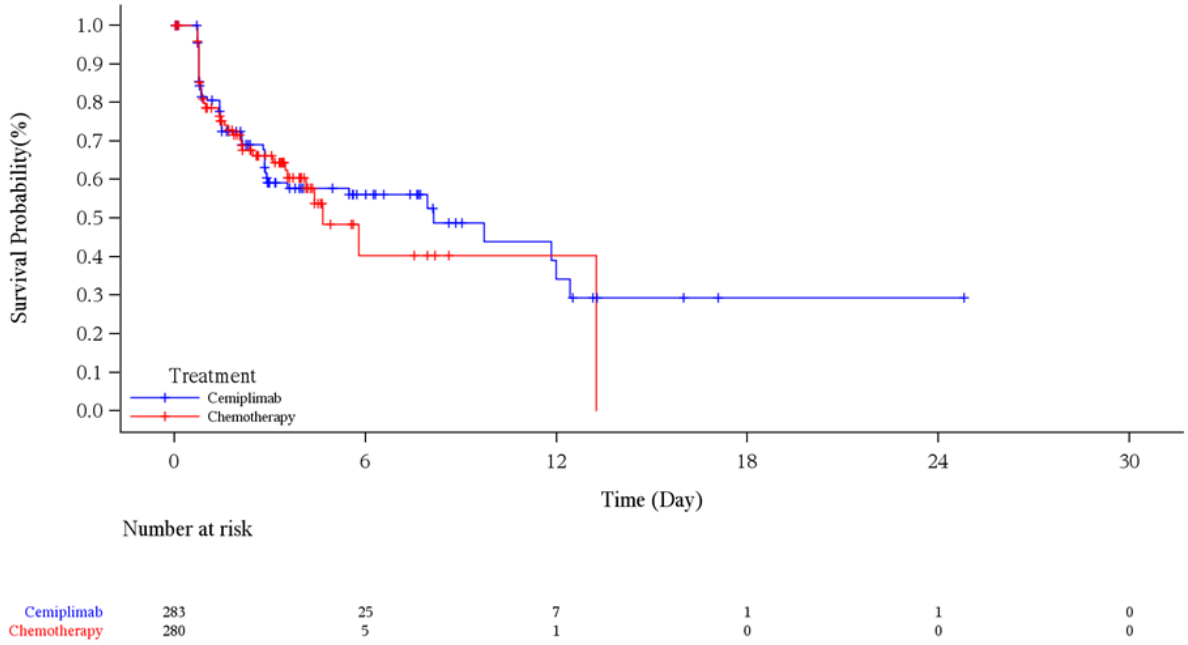


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

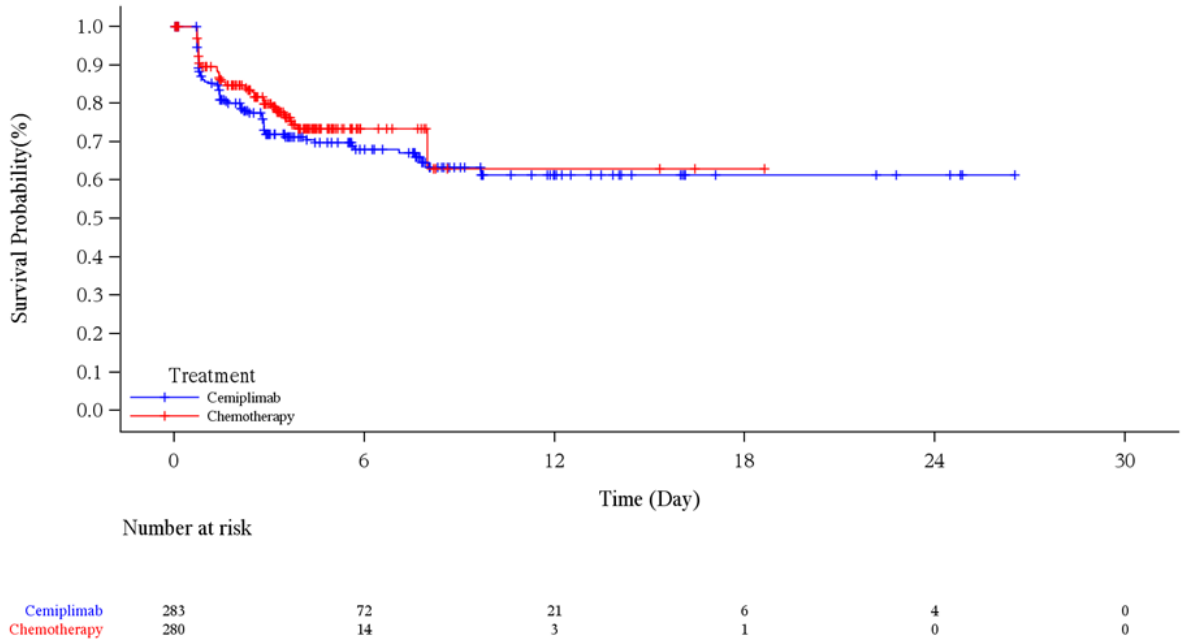


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

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.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

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.

4.3.1.3.1.8 Endpunkt Nebenwirkungen – RCT

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung

R2810-ONC-1624	Es wurden alle UE vom Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 90 Tage nach der letzten Infusion oder bis einen Tag, bevor die Patienten aus dem CTx-Arm ihre erste Cemiplimab-Infusion bzw. die Patienten aus dem Cemiplimab-Arm zusätzlich CTx erhielten oder bis zum Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintrat, erfasst. Vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation wurden ausschließlich SUE als UE, die im Zusammenhang mit einem laut Protokoll erforderlichen Eingriff standen berichtet. Zusätzlich wurden alle SUE und andere im Zusammenhang mit der Studienmedikation beurteilten UE dokumentiert, die mehr als 90 Tage nach der letzten Infusion auftraten. Zur Kodierung der UE wurde die MedDRA-Version 22.1 herangezogen. Die Kodierung erfolgte hierarchisch von der entsprechenden SOC zum PT. Die Beurteilung des Schweregrades der UE basierte auf der CTCAE-Version 4.03.
	Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt:
	• UE gesamt
	• SUE
	• Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
	• UE, die zum Therapieabbruch führten
	• UE von besonderem Interesse
	  ○ Immunreaktionen ≥ Grad 3
	  ○ Infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2
	  ○ Allergische Reaktionen ≥ Grad 2
	  ○ irAE jeglichen Grades nach Vorbehandlung mit einem Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor
	Die Analyse fand auf Basis des SAF statt, das alle Patienten umfasste, die mindestens eine Infusion der Studienmedikation erhalten hatten. Es wurden absolute und prozentuale Häufigkeiten dargestellt. Patienten ohne Ereignis während der Beobachtungszeit bis zum Datenschnitt 01. März 2020 wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem Informationen über UE vorlagen.
	Die Time-to-Event-Analysen erfolgten anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Zudem wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, auf Basis eines stratifizierten Proportional-Hazard-Modells (Cemiplimab vs. CTx) geschätzt. Neben Anzahl der Patienten mit Ereignis wurde die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses, jeweils einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und zusätzlich grafisch dargestellt.
	In Ergänzung der kategorialen Inzidenzen wurden die sicherheitsrelevanten Endpunkte auch nach SOC und PT berichtet. Die Auswertung umfasste die Gesamtrate sowie diejenigen UE mittels SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder bei mindestens 10 Patienten UND mindestens 1 % der Patienten auftraten. Für SUE und schwere UE erfolgte eine Analyse derjenigen Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten. UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden auf SOC / PT-Ebene deskriptiv abgebildet.

CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; irAE: Immunreaktionen (*immune-related adverse events*); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*); PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
R2810-ONC-1624	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen ist als niedrig einzustufen, da die Bewertung der Sicherheit durch ein verblindetes IDMC auf Basis der IDMC-Charter erfolgte (Regeneron 2017). Eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen konnte somit auch bei dem offenen Studiendesign ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP vorab definiert waren. Zur Analyse wurde das SAF herangezogen, das alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Nebenwirkungen als niedrig eingestuft (Tabelle 4-60).

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Cemiplimab		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
UE gesamt					
313/355 (88,2)	0,82 [0,72; 1,25]	322/342 (94,2)	0,26 [0,26; 0,33]	0,509 [0,434; 0,598]	< 0,0001
SUE					
100/355 (28,2)	23,16 [20,17; NC]	94/342 (27,5)	16,72 [16,72; NC]	0,764 [0,570; 1,025]	0,0726
Schwere UE[c]					
132/355 (37,2)	22,51 [14,32; NC]	166/342 (48,5)	7,10 [3,48; 8,38]	0,511 [0,403; 0,647]	< 0,0001
UE, die zum Therapieabbruch führten					
23/355 (6,5)	NC [NC; NC]	14/342 (4,1)	NC [NC; NC]	1,097 [0,546; 2,206]	0,7940

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer.
b: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx).
c: Schwere UE entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3.

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 kam es für die Kategorien „UE gesamt“ und „Schwere UE“ im Cemiplimab-Arm statistisch signifikant später zum Auftreten des ersten Ereignisses als im CTx-Arm. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten UE betrug im Cemiplimab-Arm 0,82 Monate, im CTx-Arm 0,26 Monate. Für schwere UE und SUE wurden Mediane von 22,51 Monaten bzw. 23,16 Monaten im Cemiplimab-Arm sowie 7,10 Monaten bzw. 16,72 Monaten im CTx-Arm berichtet. In keinem der beiden Studienarme wurde bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Median für UE, die zum Therapieabbruch führten, erreicht (Tabelle 4-61).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-131, Abbildung 4-132, Abbildung 4-133 und Abbildung 4-134 dargestellt.

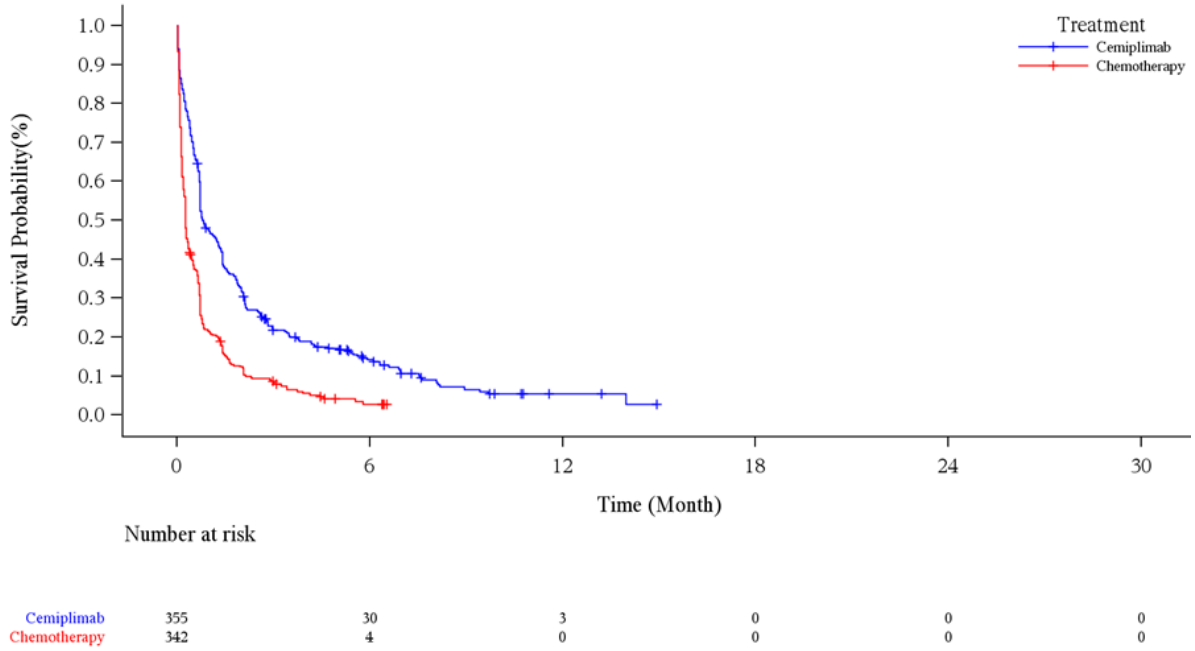


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;
UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021c)

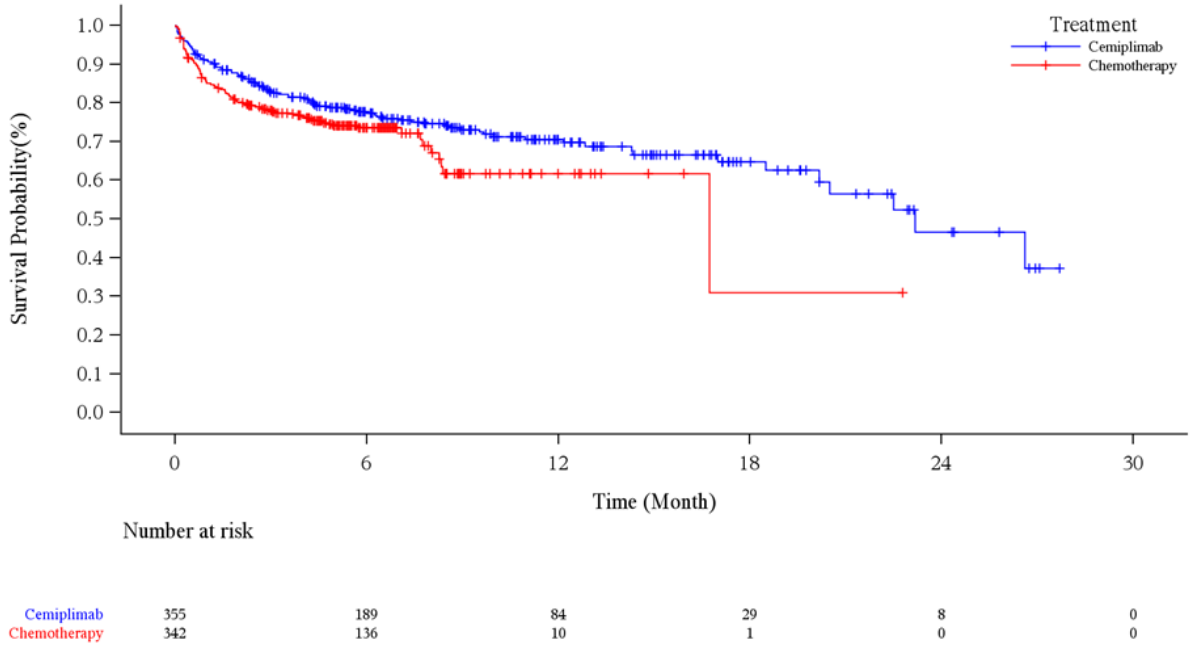


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;
SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021c)

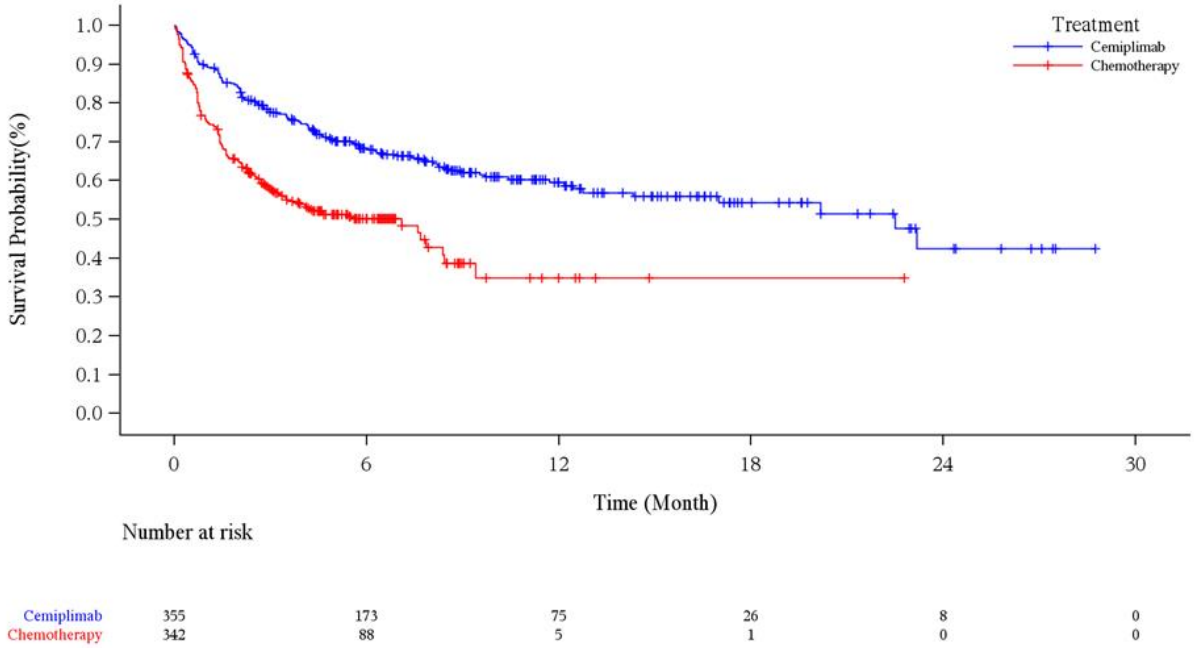


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*common terminology criteria für adverse events*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2021c)

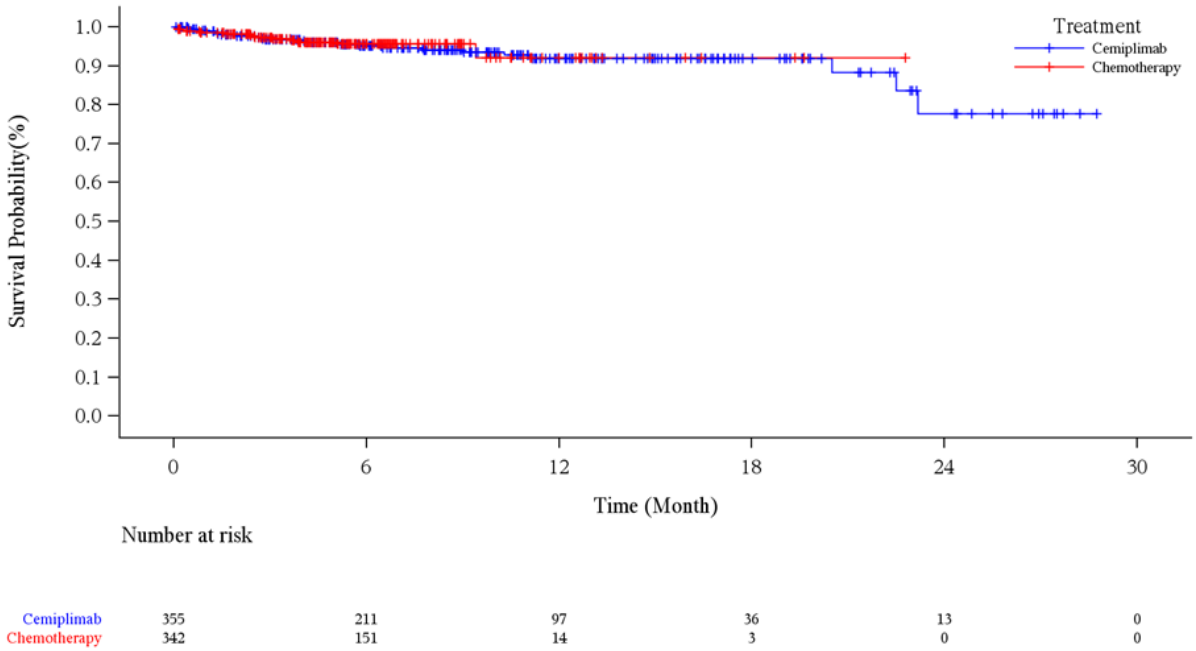


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;
UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

SOC	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b]	p-Wert[b]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
	113/355 (31,8)	NC [16,99; NC]	130/342 (38,0)	NC [7,10; NC]	0,674 [0,521; 0,872]	0,0027
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
	106/355 (29,9)	NC [NC; NC]	176/342 (51,5)	4,21 [1,97; NC]	0,419 [0,328; 0,536]	< 0,0001
Untersuchungen						
	102/355 (28,7)	21,82 [17,41; NC]	129/342 (37,7)	16,72 [12,65; NC]	0,546 [0,417; 0,713]	< 0,0001

SOC	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b]	p-Wert[b]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
	102/355 (28,7)	NC [18,63; NC]	122/342 (35,7)	8,71 [7,85; NC]	0,622 [0,474; 0,817]	0,0006
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
	102/355 (28,7)	NC [NC; NC]	88/342 (25,7)	16,72 [12,75; NC]	0,978 [0,731; 1,309]	0,8827
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
	96/355 (27,0)	NC [17,71; NC]	99/342 (28,9)	NC [NC; NC]	0,733 [0,550; 0,977]	0,0340
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
	93/355 (26,2)	NC [18,76; NC]	86/342 (25,1)	16,49 [NC; NC]	0,815 [0,601; 1,103)	0,1853
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
	86/355 (24,2)	NC [21,22; NC]	118/342 (34,5)	NC [10,71; NC]	0,533 [0,401; 0,709]	< 0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
	71/355 (20,0)	NC [NC; NC]	207/342 (60,5)	2,43 [2,07; 3,02]	0,199 [0,150; 0,263]	< 0,0001
Erkrankungen des Nervensystems						
	58/355 (16,3)	NC [NC; NC]	108/342 (31,6)	12,52 [9,63; NC]	0,386 [0,278; 0,536]	< 0,0001
Endokrine Erkrankungen						
	38/355 (10,7)	NC [NC; NC]	8/342 (2,3)	NC [NC; NC]	3,778 [1,745; 8,179]	0,0007

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)
CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergab sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des

Nervensystems“ und „Endokrine Erkrankungen“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Cemiplimab gegenüber CTx. Für die beiden übrigen SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-62).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den neun SOC mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen sind in Abbildung 4-135, Abbildung 4-136, Abbildung 4-137, Abbildung 4-138, Abbildung 4-139, Abbildung 4-140, Abbildung 4-141, Abbildung 4-142 und Abbildung 4-143 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den beiden SOC mit statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen befinden sich in Anhang 4-G.

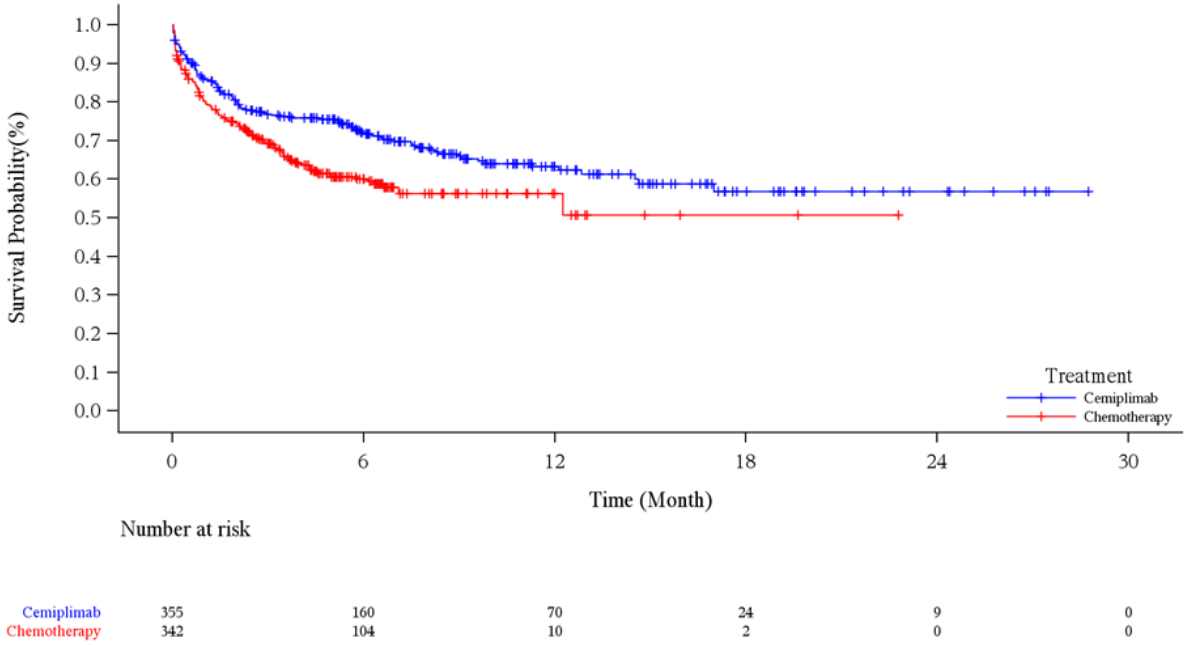


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;
SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021c)

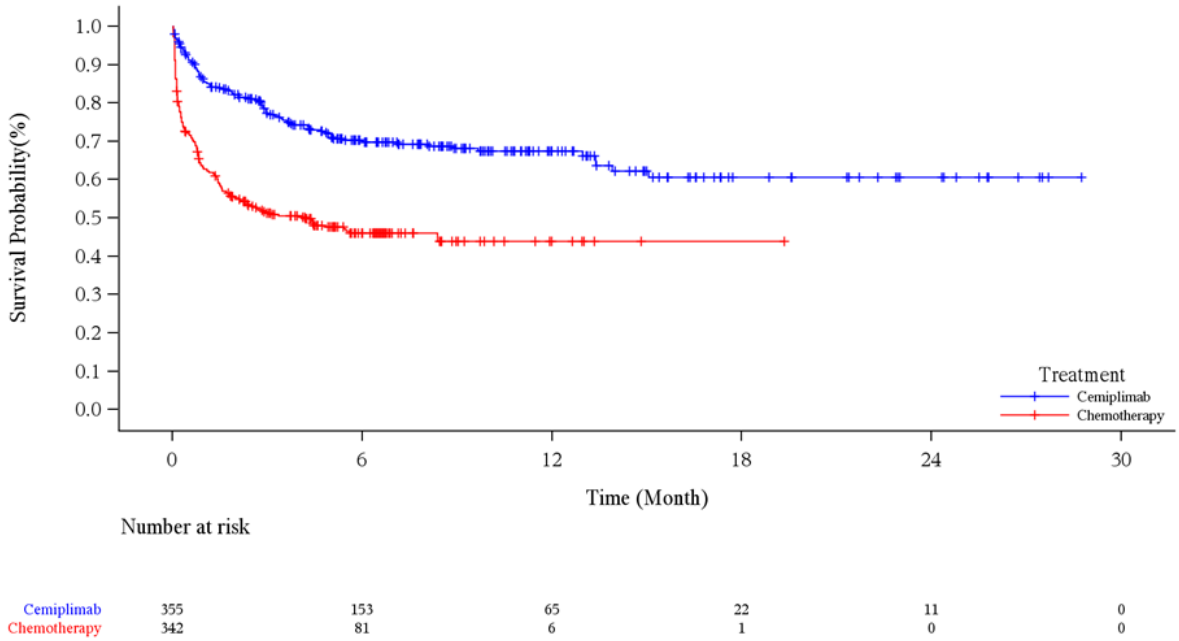


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2021c)

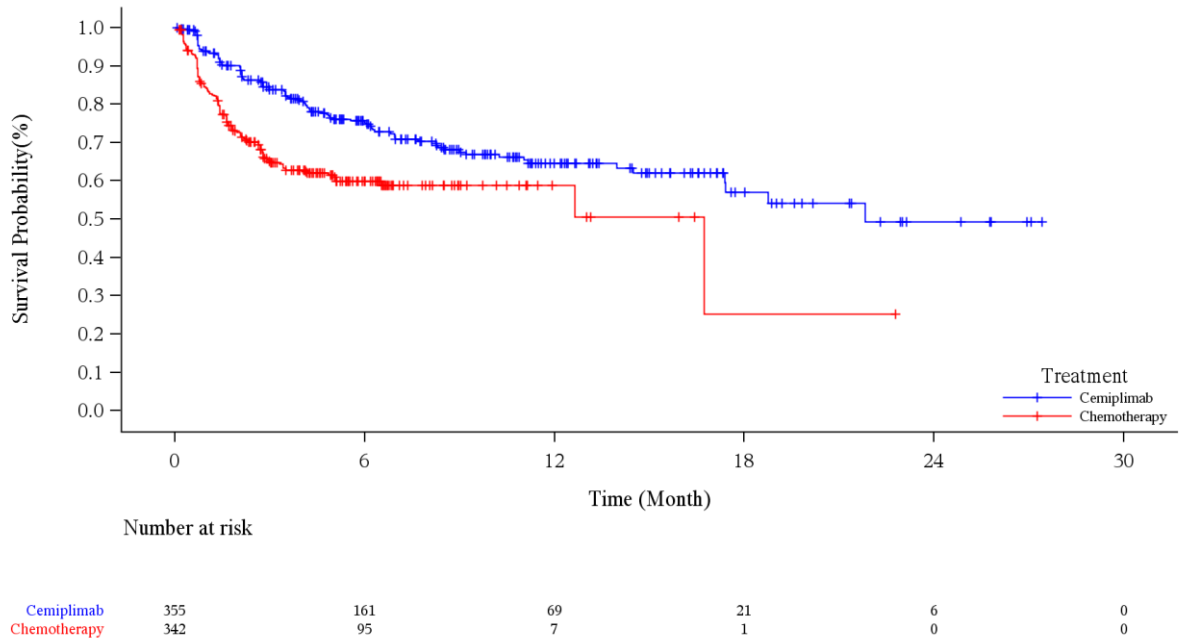


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Untersuchungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2021c)

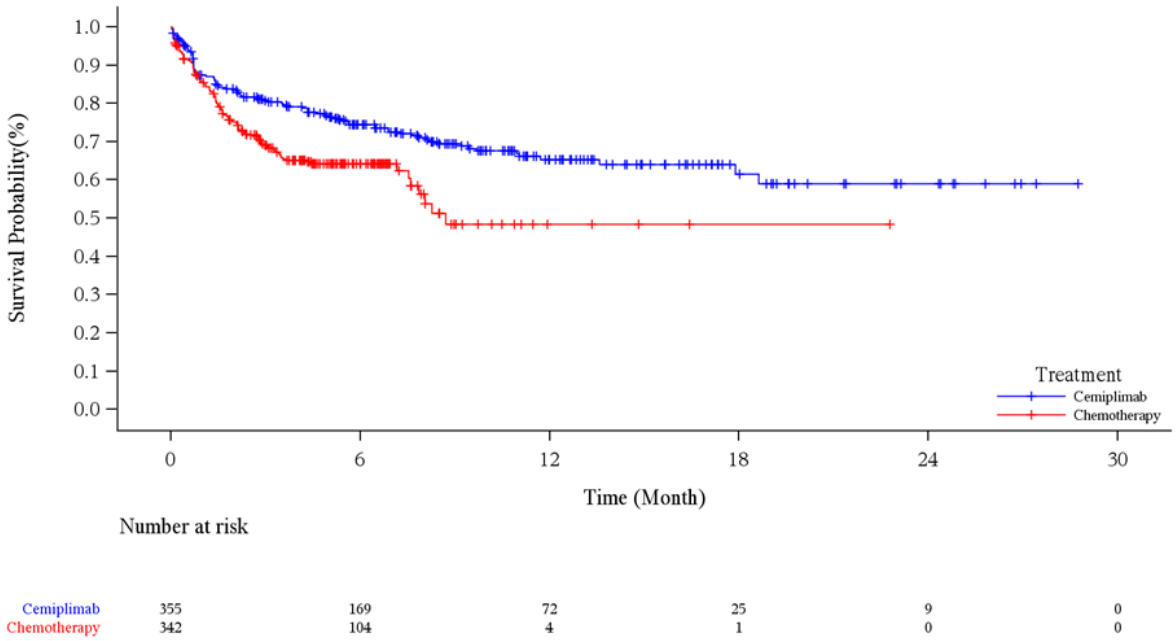


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2021c)

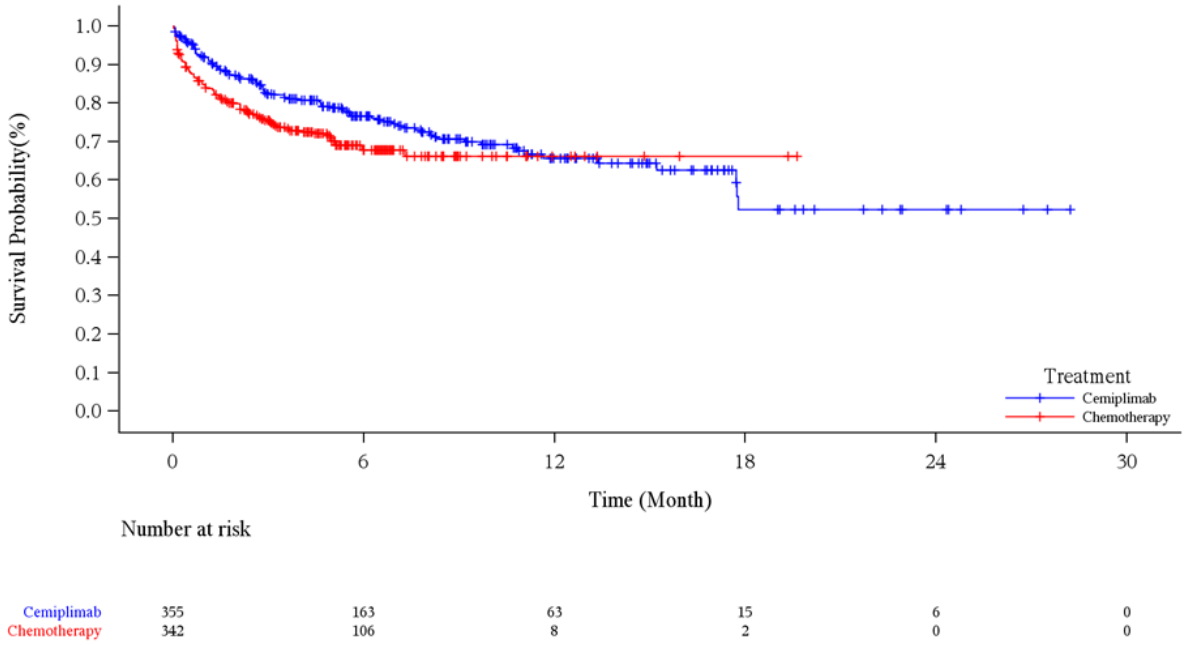


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;
SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021c)

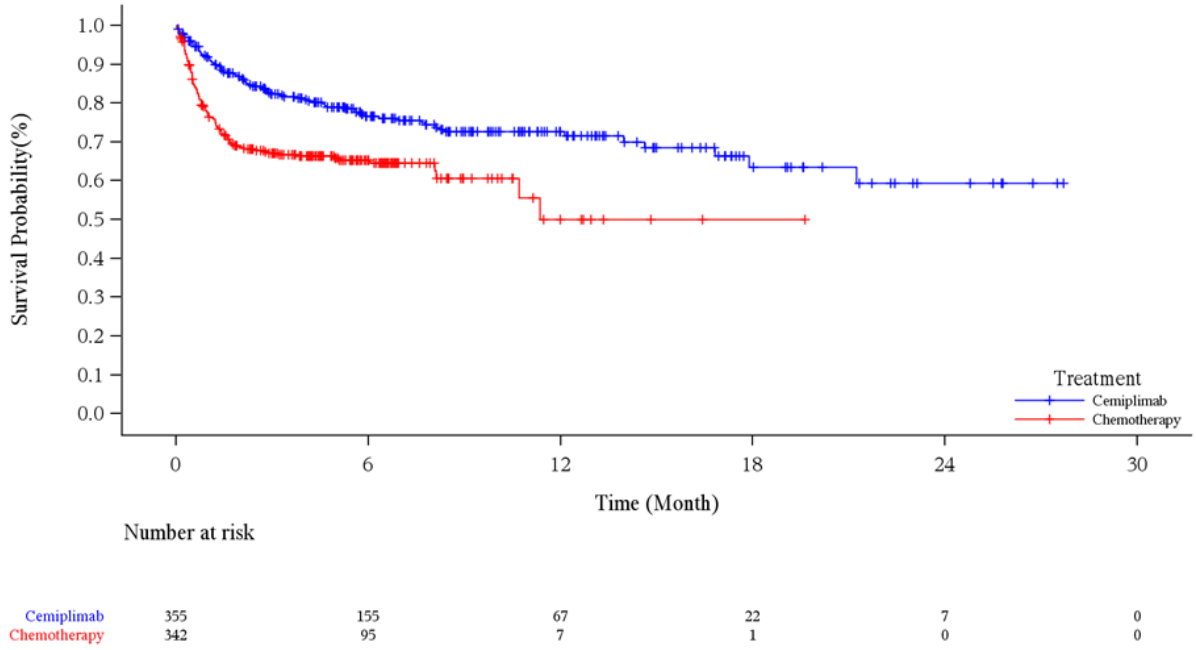


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;
SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021c)

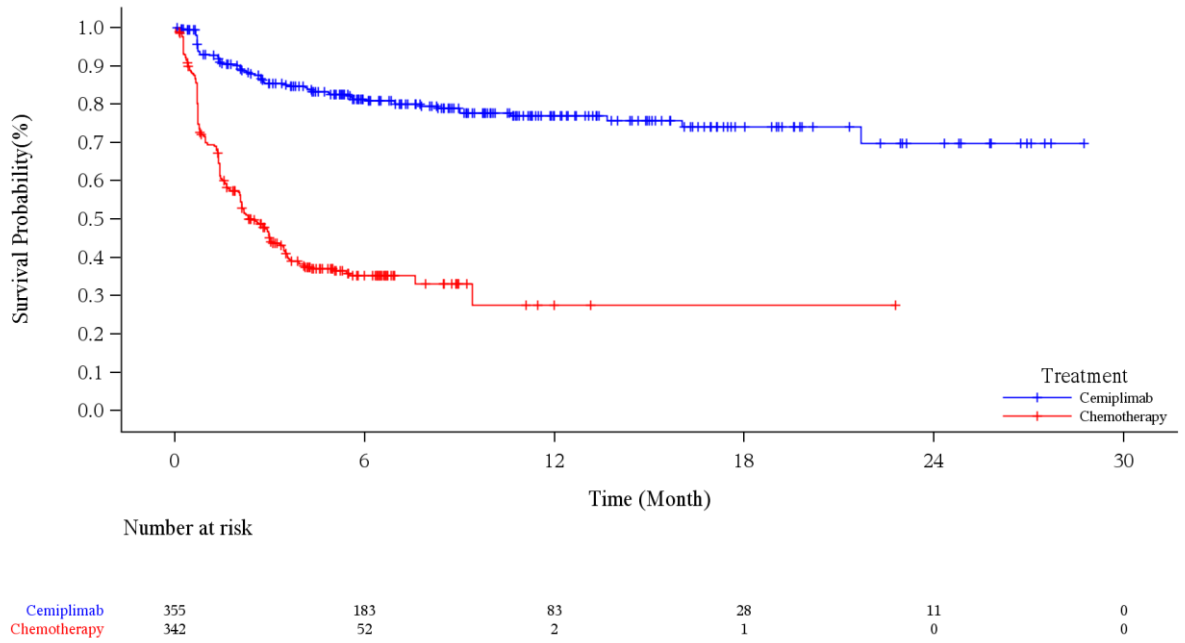


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;
SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021c)

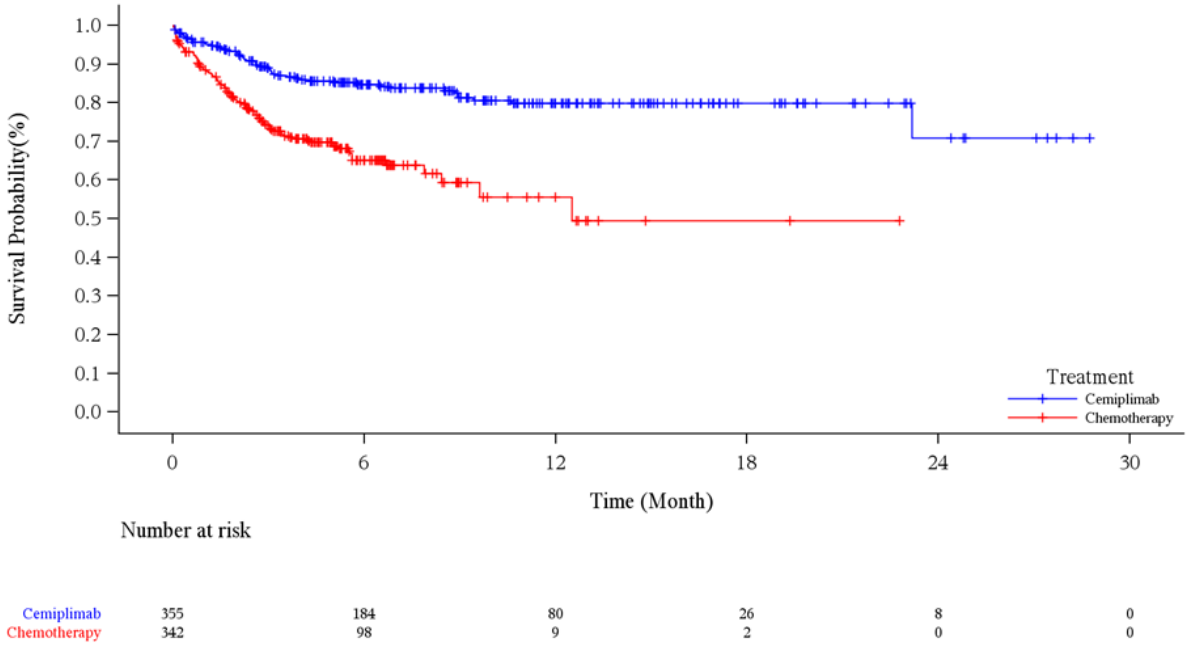


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;
SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021c)

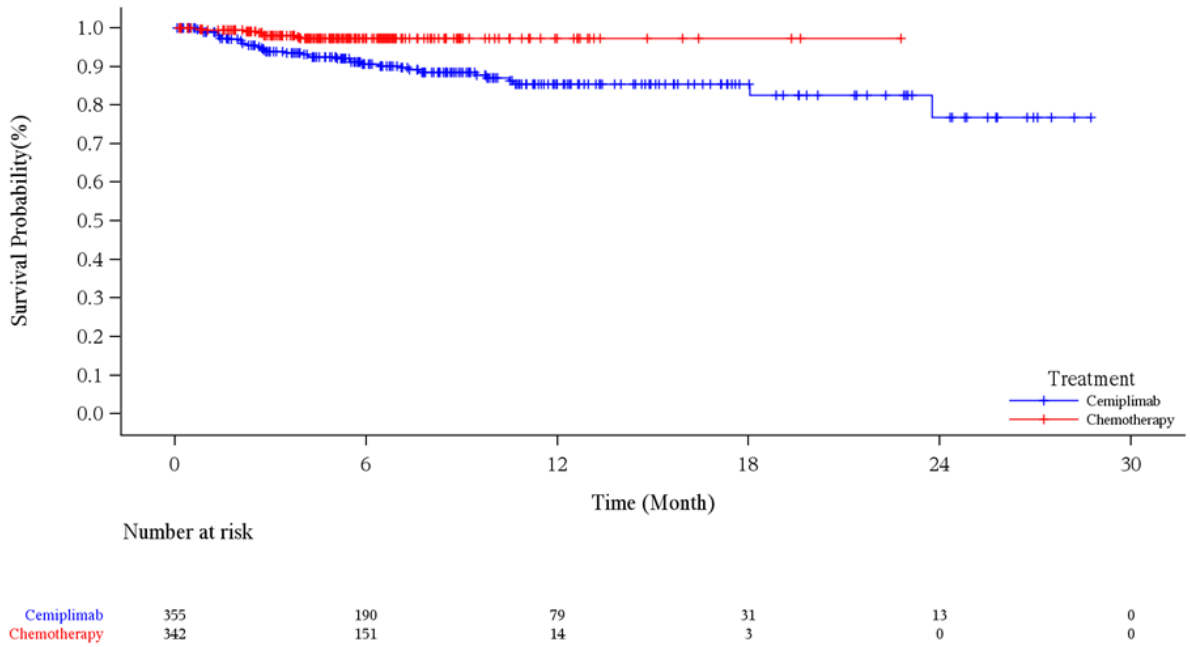


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Endokrine Erkrankungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;
SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

PT	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b]	p-Wert[b]
Anämie						
	52/355 (14,6)	NC [NC; NC]	171/342 (50,0)	3,68 [2,96; 7,92]	0,195 [0,141; 0,269]	< 0,0001
Appetitverlust						
	42/355 (11,8)	NC [NC; NC]	63/342 (18,4)	NC [NC; NC]	0,541 [0,363; 0,805]	0,0025
Fatigue						
	36/355 (10,1)	NC [NC; NC]	58/342 (17,0)	NC [NC; NC]	0,489 [0,320; 0,748]	0,0010

PT	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b]	p-Wert[b]
Pneumonie						
	33/355 (9,3)	NC [NC; NC]	37/342 (10,8)	NC [NC; NC]	0,660 [0,406; 1,073]	0,0939
Obstipation						
	27/355 (7,6)	NC [NC; NC]	52/342 (15,2)	NC [NC; NC]	0,384 [0,237; 0,621]	< 0,0001
Übelkeit						
	22/355 (6,2)	NC [NC; NC]	97/342 (28,4)	NC [NC; NC]	0,182 [0,114; 0,291]	< 0,0001
Erbrechen						
	15/355 (4,2)	NC [NC; NC]	49/342 (14,3)	NC [NC; NC]	0,242 [0,134; 0,438]	< 0,0001
Thrombozytopenie						
	7/355 (2,0)	NC [NC; NC]	52/342 (15,2)	NC [NC; NC]	0,101 [0,045; 0,226]	< 0,0001
Neutropenie						
	6/355 (1,7)	NC [NC; NC]	63/342 (18,4)	NC [NC; NC]	0,071 [0,030; 0,169]	< 0,0001
Thrombozytenzahl erniedrigt						
	5/355 (1,4)	NC [NC; NC]	36/342 (10,5)	NC [16,72; NC]	0,101 [0,038; 0,268]	< 0,0001
Alopezie						
	4/355 (1,1)	NC [NC; NC]	82/342 (24,0)	NC [NC; NC]	0,041 [0,015; 0,112]	< 0,0001
Periphere Neuropathie						
	3/355 (0,8)	NC [NC; NC]	37/342 (10,8)	NC [NC; NC]	0,062 [0,018; 0,207]	< 0,0001
Neutrophilenzahl erniedrigt						
	2/355 (0,6)	NC [NC; NC]	42/342 (12,3)	NC [NC; NC]	0,038 [0,009; 0,158]	< 0,0001

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)

CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergab sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm für die PT „Anämie“, „Appetitverlust“, „Fatigue“, „Obstipation“, „Übelkeit”, „Erbrechen“, „Thrombozytopenie“, „Neutropenie“, „Thrombozytenzahl erniedrigt“, „Alopezie“, „Periphere Neuropathie“ und „Neutrophilenzahl erniedrigt“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Cemiplimab gegenüber CTx. Für „Pneumonie“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-63).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den 12 PT mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Studienarmen sind in Abbildung 4-144, Abbildung 4-145, Abbildung 4-146, Abbildung 4-147, Abbildung 4-148, Abbildung 4-149, Abbildung 4-150, Abbildung 4-151, Abbildung 4-152, Abbildung 4-153, Abbildung 4-154 und Abbildung 4-155 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve zum PT mit statistisch nicht signifikantem Unterschied zwischen den Studienarmen „Pneumonie“ befindet sich in Anhang 4-G.

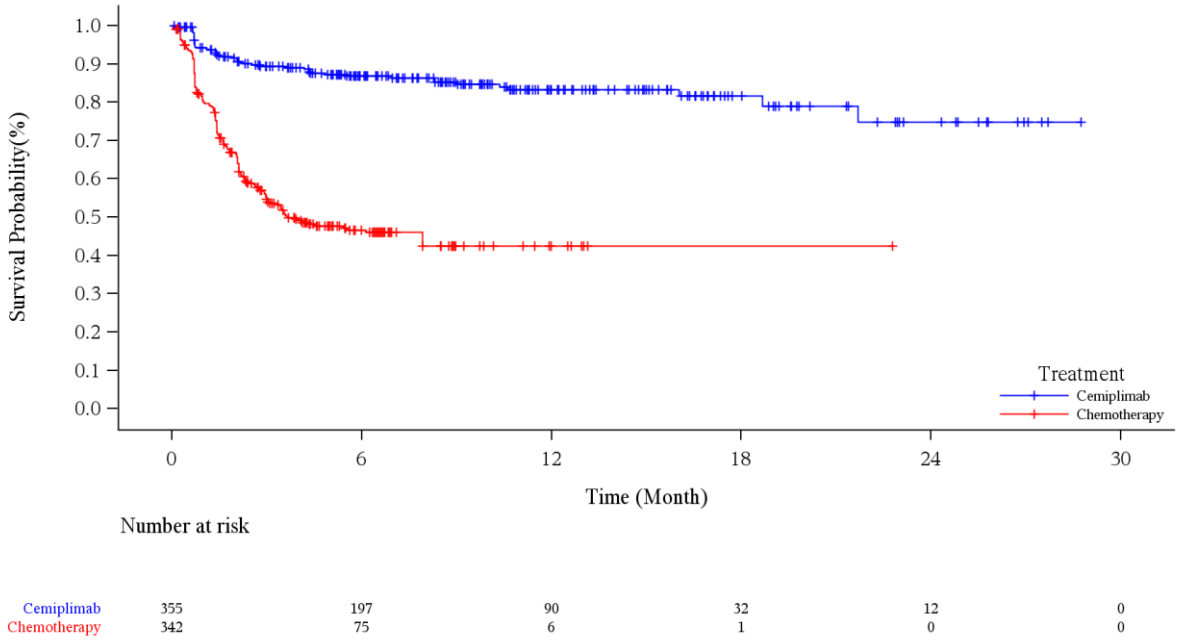


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Anämie“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020
PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021c)

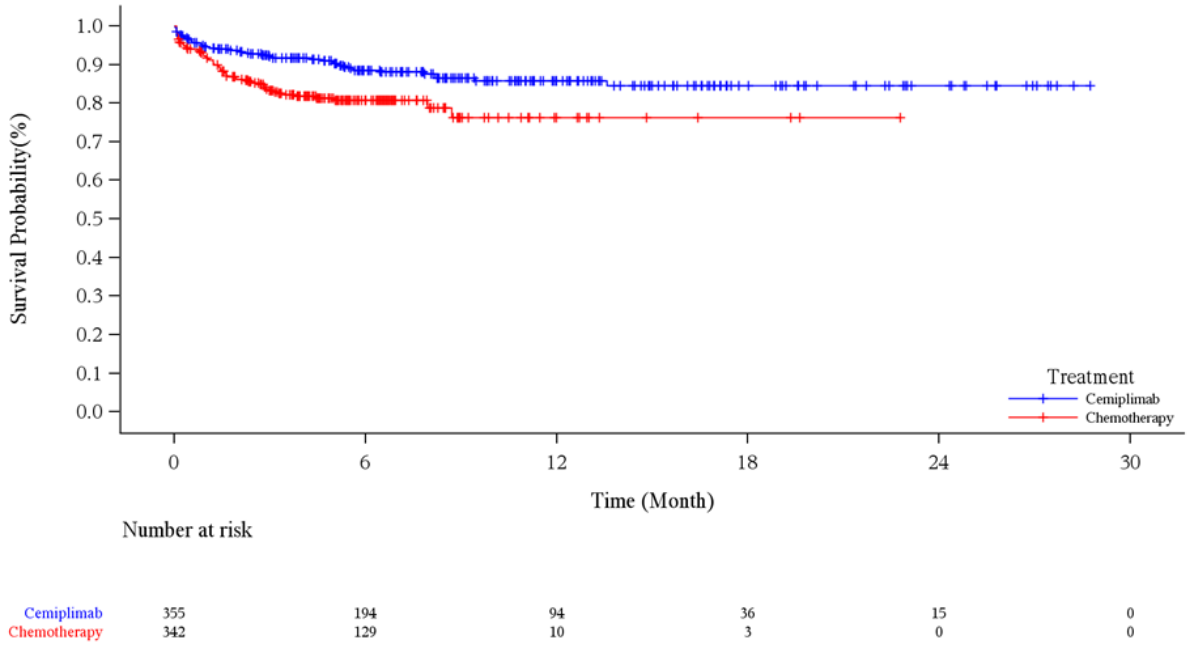


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Appetitverlust“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2021c)

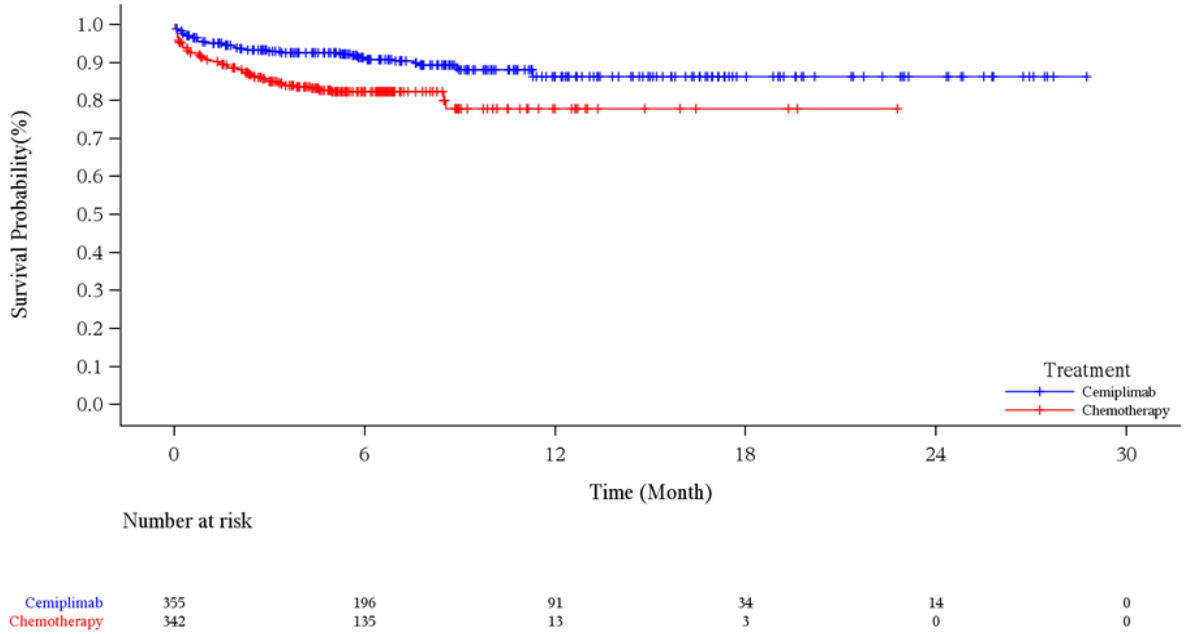


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Fatigue“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020
PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021c)

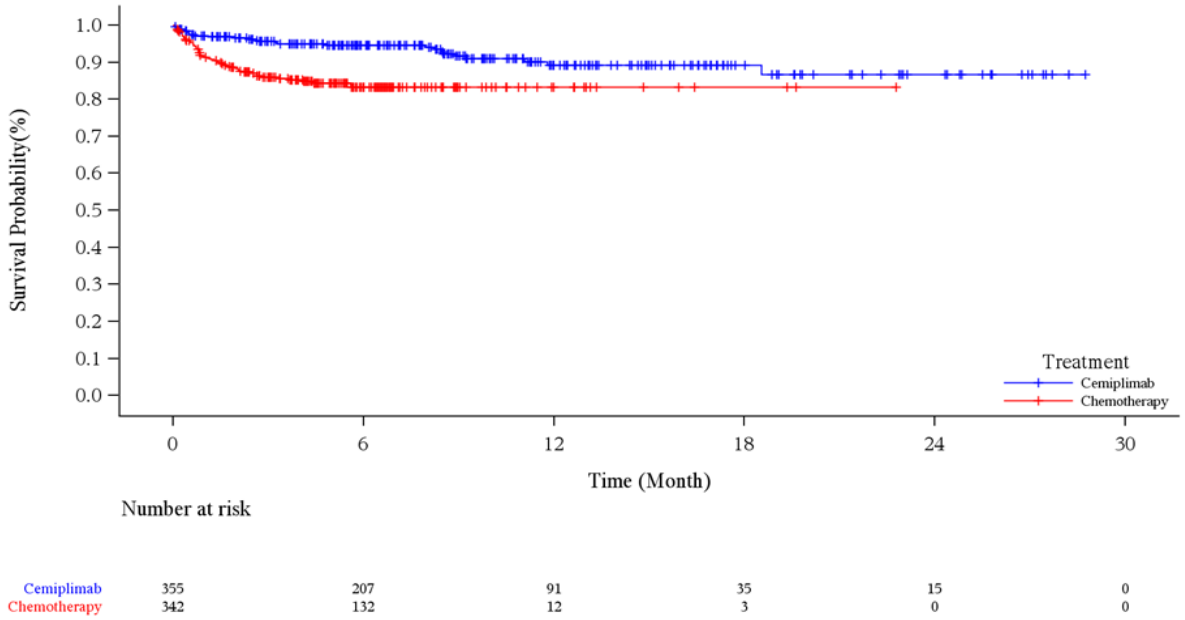


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Obstipation“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020
PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021c)

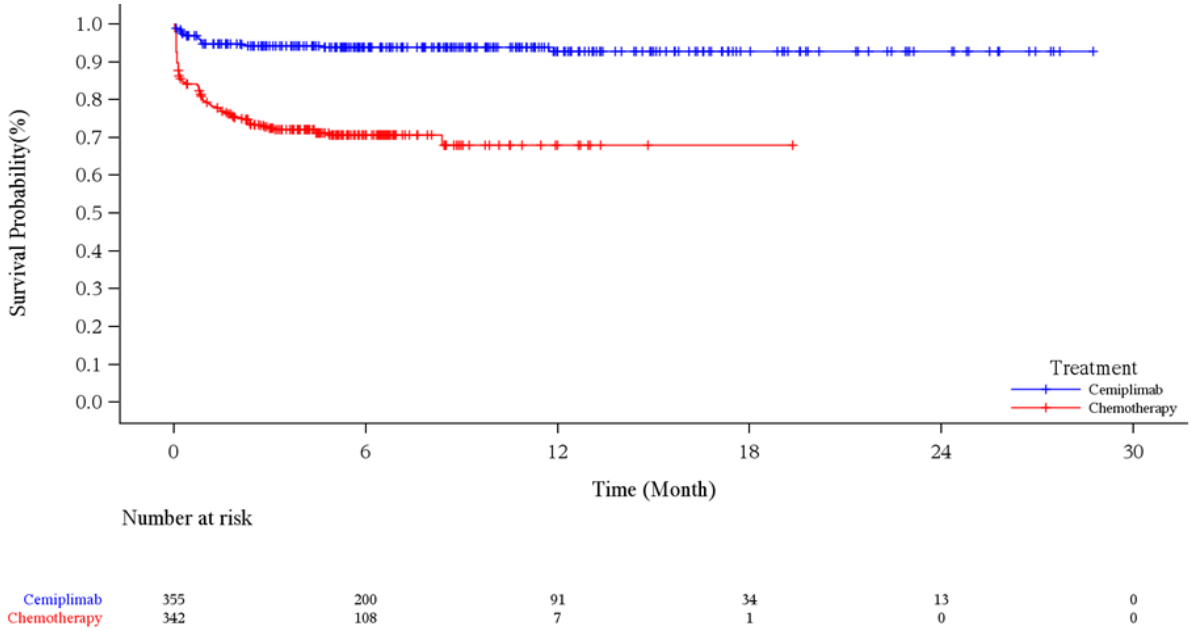


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Übelkeit“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020
PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021c)

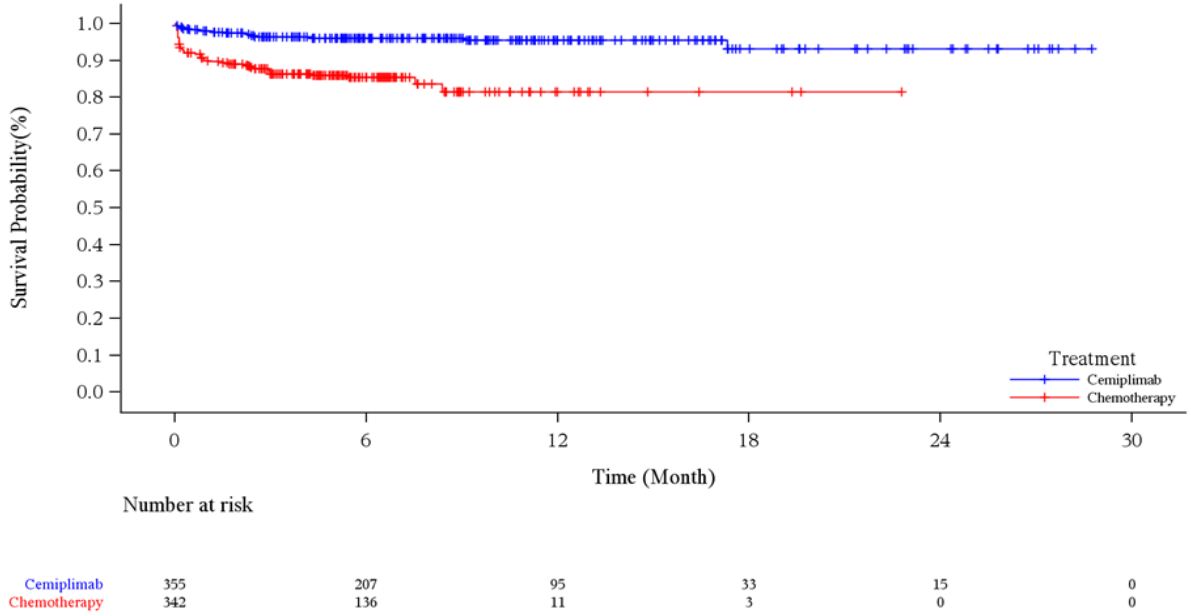


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Erbrechen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020
PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021c)

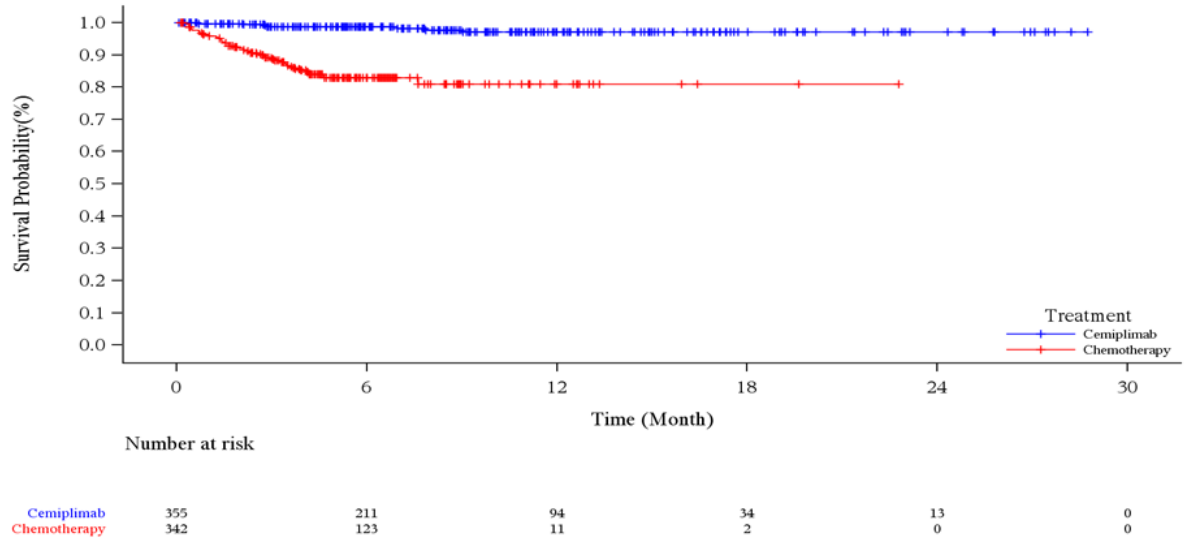


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Thrombozytopenie“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2021c)

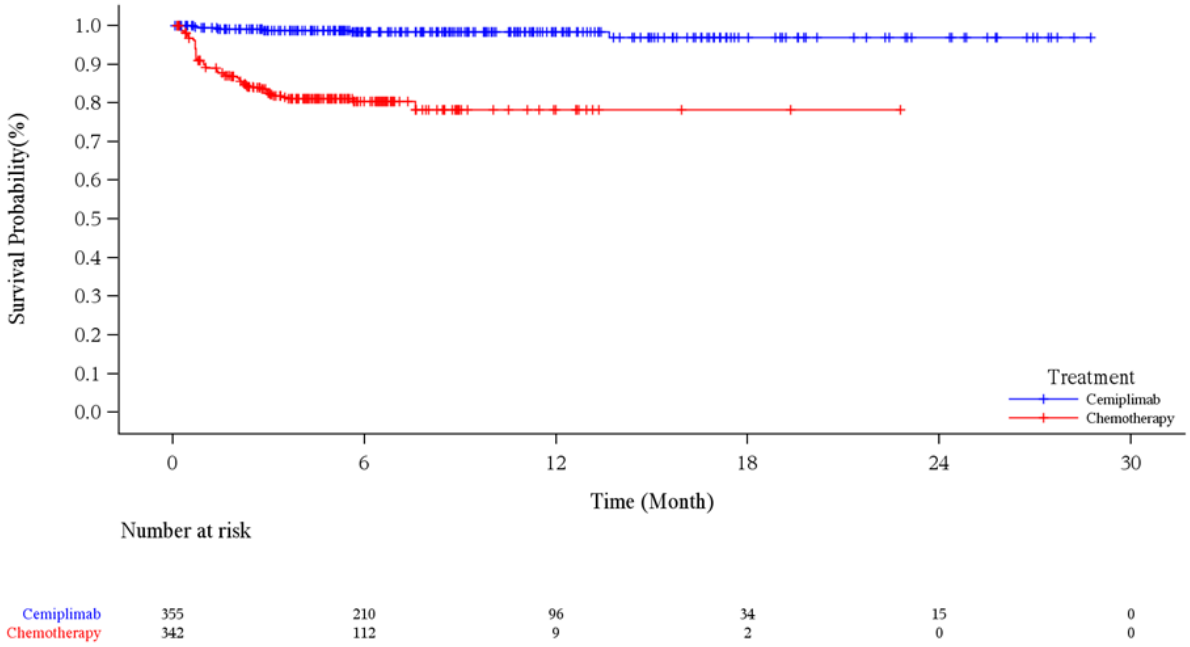


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Neutropenie“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2021c)

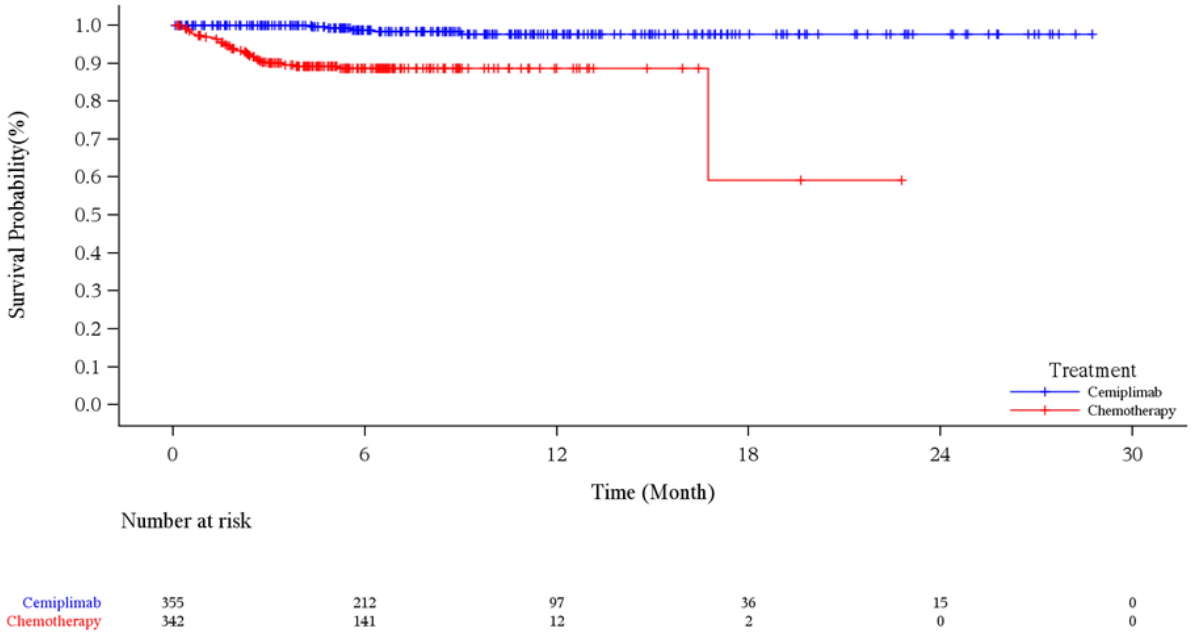


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2021c)

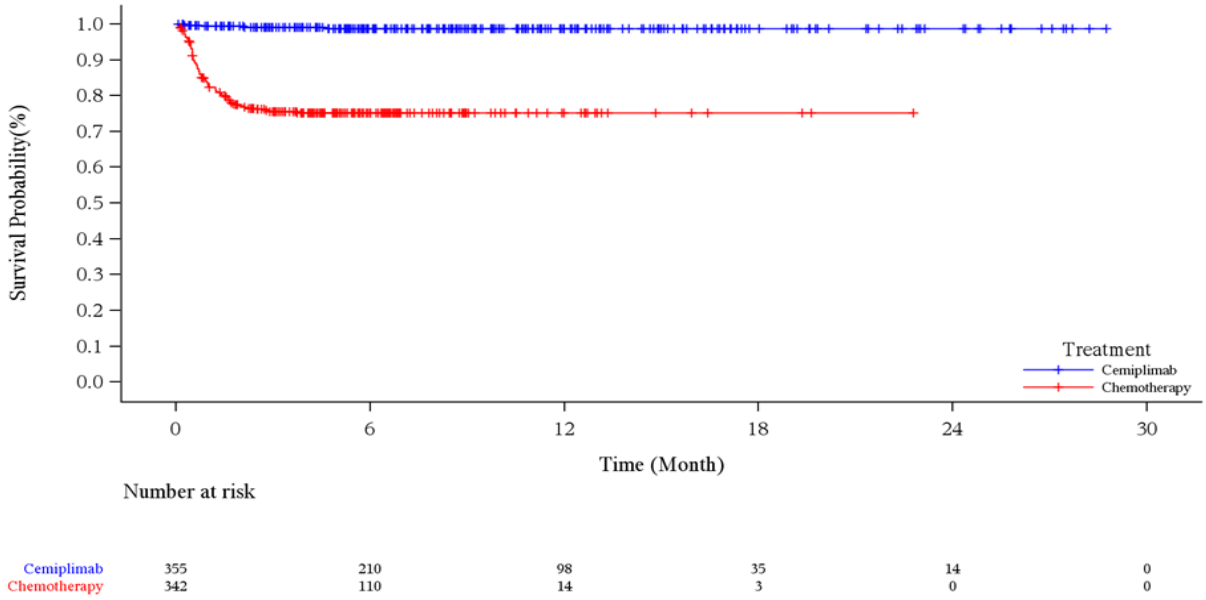


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Alopezie“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2021c)

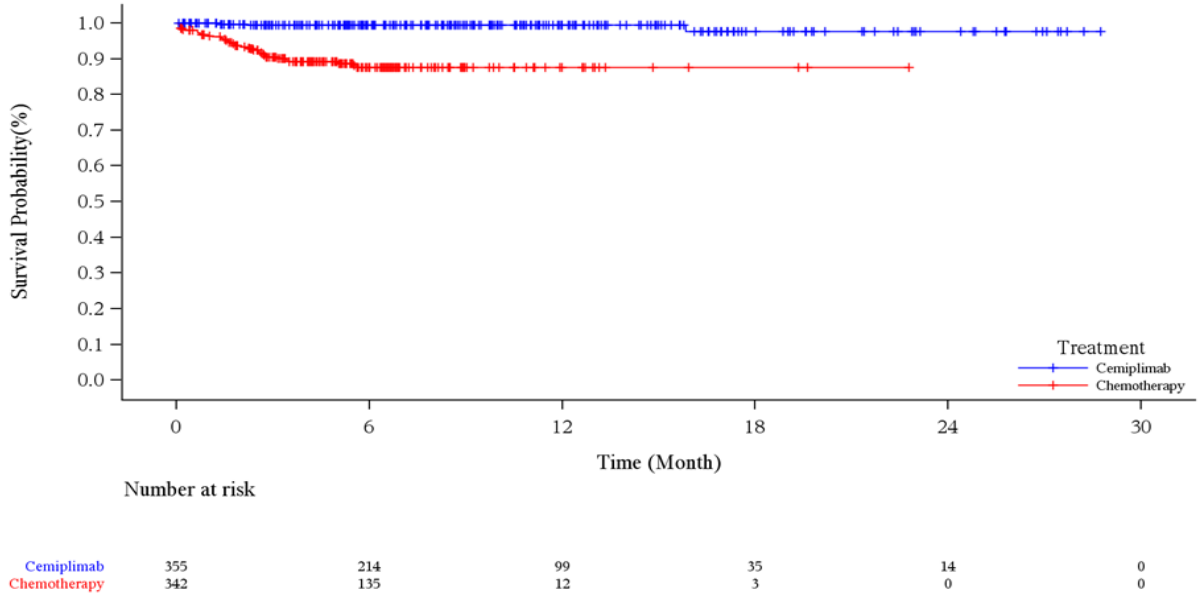


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Periphere Neuropathie“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2021c)

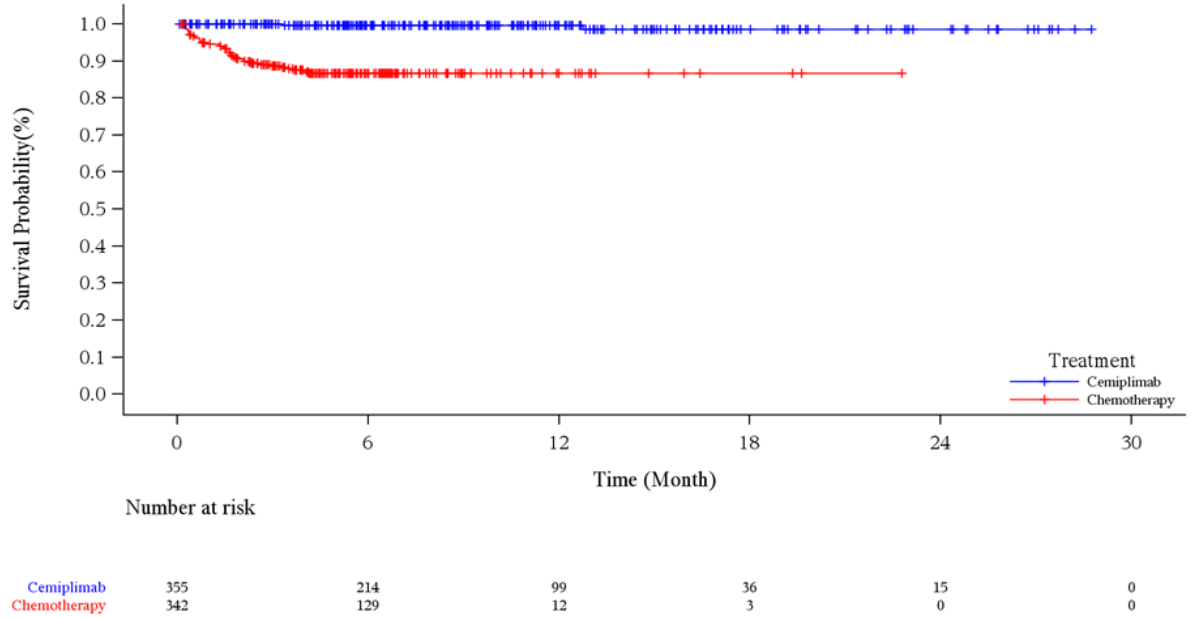


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“,

aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020
PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021c)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 lag die Anzahl der Patienten mit SUE für alle SOC und PT unterhalb von 10 % (Regeneron 2020b, 2020c). Die Darstellung der Ergebnisse nach SOC und PT entfällt somit.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

SOC	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b]	p-Wert[b]
Untersuchungen						
	20/355 (5,6)	NC [NC; NC]	36/342 (10,5)	NC [16,72; NC]	0,383 [0,215; 0,682]	0,0011
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
	17/355 (4,8)	NC [NC; NC]	93/342 (27,2)	NC [NC; NC]	0,129 [0,076; 0,220]	< 0,0001

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*common terminology criteria für adverse events*); CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergab sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwere UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für die SOC „Untersuchungen“ und „Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Cemiplimab gegenüber CTx (Tabelle 4-64).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den beiden SOC mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Studienarmen sind in Abbildung 4-156 und Abbildung 4-157 dargestellt.

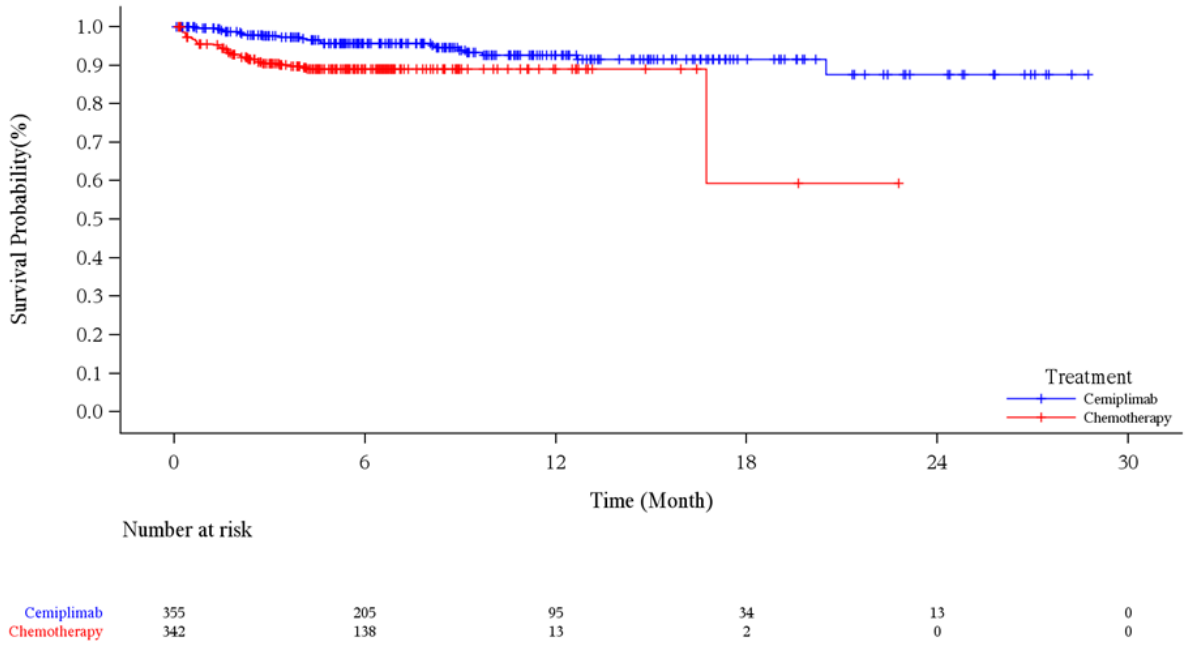


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Untersuchungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*common terminology criteria für adverse events*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2021c)

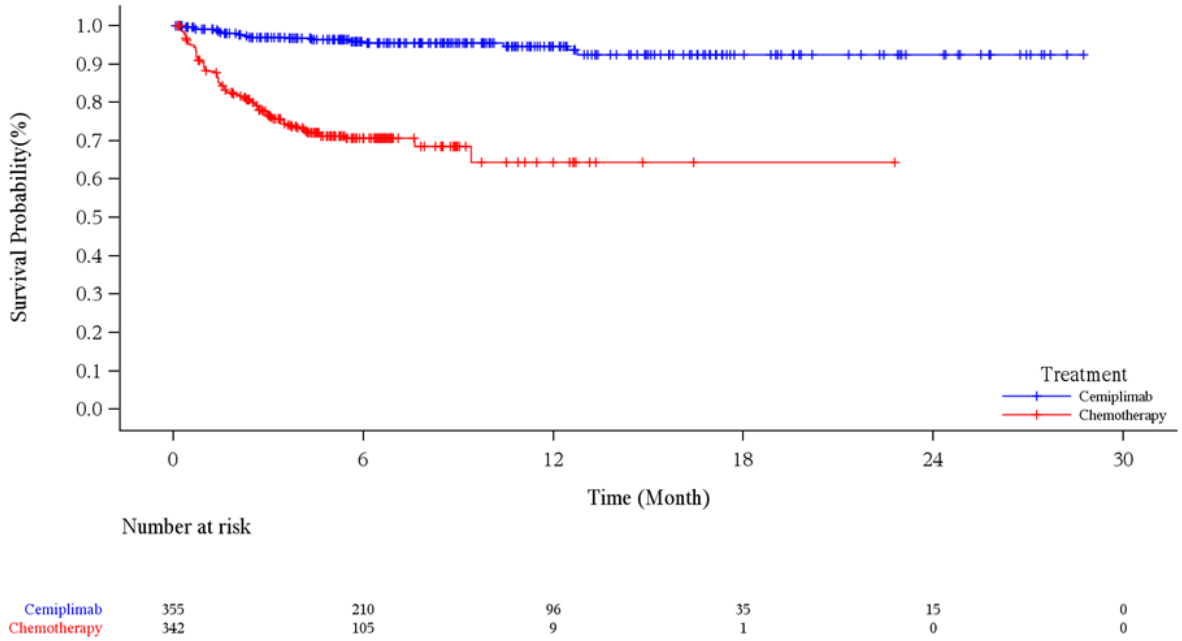


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*common terminology criteria für adverse events*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

PT	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b]	p-Wert[b]
Anämie						
	12/355 (3,4)	NC [NC; NC]	56/342 (16,4)	NC [NC; NC]	0,169 [0,090; 0,319]	< 0,0001
Neutropenie						
	2/355 (0,6)	NC [NC; NC]	35/342 (10,2)	NC [NC; NC]	0,052 [0,012; 0,214]	< 0,0001

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)

PT	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b]	p-Wert[b]
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*common terminology criteria für adverse events*); CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begruff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergab sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwere UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm für die PT „Anämie“ und „Neutropenie“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Cemiplimab gegenüber CTx (Tabelle 4-65).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den beiden PT mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Studienarmen sind in Abbildung 4-158 und Abbildung 4-159 dargestellt.

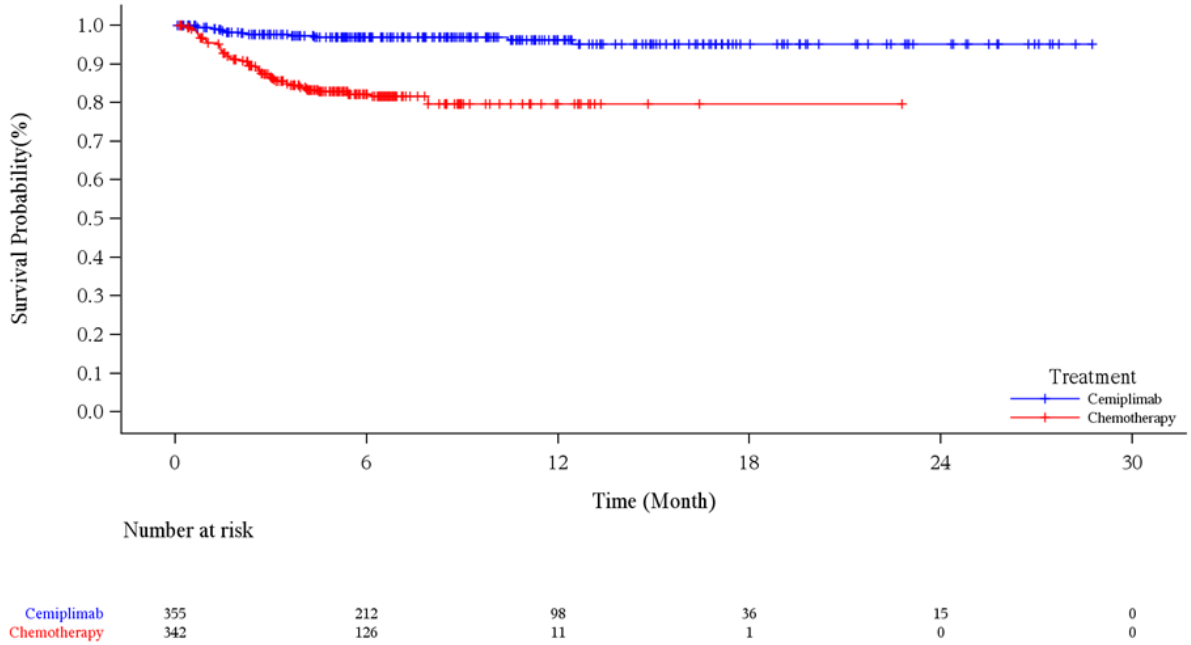


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Anämie“ aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*common terminology criteria für adverse events*); PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021c)

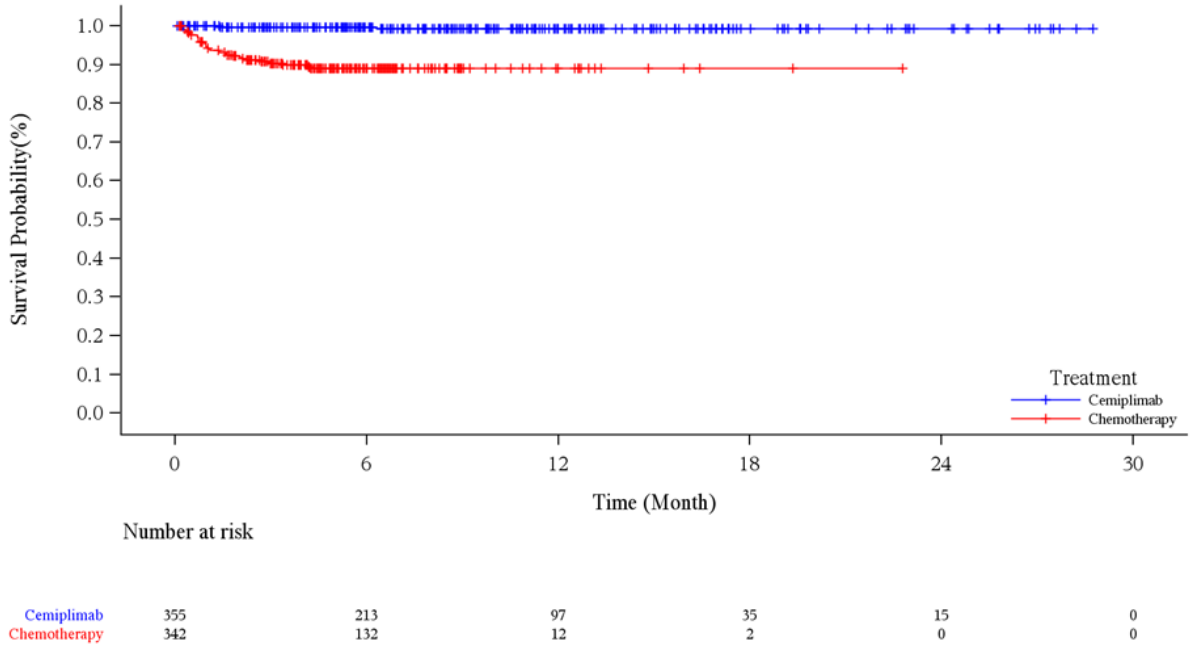


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm nach PT „Neutropenie“ aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*common terminology criteria für adverse events*); PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

SOC PT	**Cemiplimab** **N=355**	**CTx** **N=342**
	n (%)	**n (%)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**5 (1,4)**	**0**
Pneumonitis	4 (1,1)	0
Lungenembolie	1 (0,3)	0
Erkrankungen des Nervensystems	**4 (1,1)**	**2 (0,6)**
Ischämischer Schlaganfall	2 (0,6)	1 (0,3)
Zerebrovaskuläre Insuffizienz	1 (0,3)	0
Enzephalopathie	1 (0,3)	0
Periphere Neuropathie	0	1 (0,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	**3 (0,8)**	**1 (0,3)**
Autoimmunhepatitis	1 (0,3)	0
Hepatitis	1 (0,3)	0
Immunbedingte Hepatitis	1 (0,3)	0
Hepatotoxizität	0	1 (0,3)

SOC PT	**Cemiplimab** **N=355**	**CTx** **N=342**
	n (%)	**n (%)**
Untersuchungen	**3 (0,8)**	**2 (0,6)**
Aspartat-Aminotransferase erhöht	2 (0,6)	0
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (0,3)	0
Alkalische Phosphatase erhöht	1 (0,3)	0
Bilirubin erhöht	1 (0,3)	0
Blut-Kreatinin erhöht	1 (0,3)	1 (0,3)
Blutlaktatdehydrogenase erhöht	1 (0,3)	0
Lipase erhöht	1 (0,3)	0
Leukozyten erniedrigt	0	1 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**2 (0,6)**	**0**
Generalisiertes Ödem	1 (0,3)	0
Pyrexie	1 (0,3)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**2 (0,6)**	**2 (0,6)**
Lungenembolie	1 (0,3)	0
Pneumonie	1 (0,3)	0
Infektiöser Pleuraerguss	0	1 (0,3)
Pleura-Infektion	0	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**2 (0,6)**	**1 (0,3)**
Akutes Nierenversagen	1 (0,3)	0
Chronisches Nierenversagen	1 (0,3)	0
Toxische Nephropathie	0	1 (0,3)
Herzerkrankungen	**1 (0,3)**	**0**
Autoimmune Myokarditis	1 (0,3)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**1 (0,3)**	**0**
Darmverschluss	1 (0,3)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**1 (0,3)**	**1 (0,3)**
Infusionsbezogene Reaktionen	1 (0,3)	0
Toxizität gegenüber verschiedenen Wirkstoffen	0	1 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**1 (0,3)**	**0**
Osteoporotische Fraktur	1 (0,3)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**1 (0,3)**	**1 (0,3)**
Dermatomyositis	1 (0,3)	0
Allergische Dermatitis	0	1 (0,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**0**	**6 (1,8)**
Anämie	0	2 (0,6)
Febrile Neutropenie	0	1 (0,3)
Neutropenie	0	1 (0,3)
Thrombozytopenie	0	3 (0,9)
Erkrankungen des Immunsystems	**0**	**1 (0,3)**
Medikamentenüberempfindlichkeit	0	1 (0,3)

Pro Patient konnten mehrere UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert werden. Ein Patient wurde bei mehrfachem Auftreten innerhalb einer SOC / eines PT nur einmal gezählt.

SOC PT	**Cemiplimab** **N=355**	**CTx** **N=342**
	n (%)	**n (%)**
CTx: Chemotherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: (Regeneron 2020b)		

Zum Datenschnitt 01. März 2020 trat bei 23 Patienten (6,5 %) im Cemiplimab-Arm und 14 Patienten (4,1 %) im CTx-Arm mindestens ein UE auf (Tabelle 4-61), das zum Therapieabbruch führte (Regeneron 2020b). Insgesamt traten in beiden Studienarmen wenig zum Therapieabbruch führende UE auf. Am häufigsten betroffen waren die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ im Cemiplimab-Arm mit fünf Patienten (1,4 %) und die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ im CTx-Arm mit sechs Patienten (1,8 %). In diesen beiden SOC wurden mit „Pneumonitis“ bei vier Patienten (1,1 %) bzw. mit „Thrombozytopenie“ bei drei Patienten (0,9 %) die UE berichtet, die am häufigsten zum Therapieabbruch führten (Tabelle 4-66).

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Cemiplimab		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
Immunreaktionen ≥ Grad 3					
27/355 (7,6)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[c]	NC[c]
Infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2					
15/355 (4,2)	NC [NC; NC]	2/342 (0,6)	NC [NC; NC]	7,437 [1,701; 32,520]	0,0077
Allergische Reaktionen ≥ Grad 2					
5/355 (1,4)	NC [NC; NC]	2/342 (0,6)	NC [NC; NC]	2,426 [0,471; 12,504]	0,2895
irAE jeglichen Grades nach Vorbehandlung mit einem Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor					
0	---	0	---	---	---
Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx) c: HR und p-Wert nicht interpretierbar					

Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b]**	**p-Wert[b]**
CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; irAE: Immunreaktionen (*immune-related adverse events*); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set Quelle: (Regeneron 2021d)					

Zum Datenschnitt 01. März 2020 wurden die Mediane für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse weder im Cemiplimab-Arm noch im CTx-Arm erreicht. Im CTx-Arm traten nur in zwei Kategorien UE von besonderem Interesse auf, jeweils zwei Patienten berichteten infusionsbezogene und allergische Reaktionen ≥ Grad 2. Dies verdeutlicht die Cemiplimab-Spezifität dieser UE. Für das UE „Infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Cemiplimab im Vergleich zu CTx. Für die übrigen UE von besonderem Interesse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-67).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-160 dargestellt. Die übrigen Kaplan-Meier-Kurven zu den UE von besonderem Interesse befinden sich in Anhang 4-G.

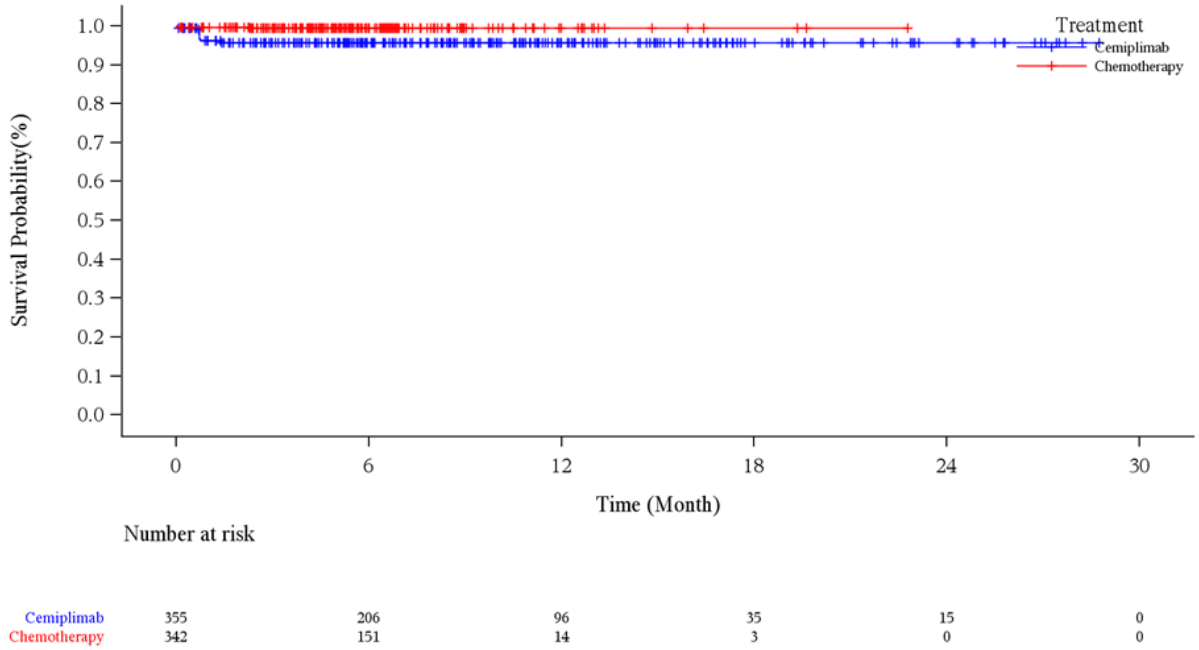


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse „Infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2“ aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 01. März 2020
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;
UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021c)

Die nachfolgende Tabelle 4-68 stellt die Anzahl der Patienten mit UE dar, differenziert nach CTCAE-Schweregraden.

Tabelle 4-68: Anzahl der Patienten mit UE nach maximalem Schweregrad aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Endpunkt	**CTCAE Schweregrad**	**Cemiplimab N=355 n (%)**	**CTx N=342 n (%)**
UE gesamt	1	59 (16,6)	30 (8,8)
	2	122 (34,4)	126 (36,8)
	3	81 (22,8)	100 (29,2)
	4	17 (4,8)	35 (10,2)
	5	34 (9,6)	31 (9,1)
SUE	1	2 (0,6)	2 (06)
	2	13 (3,7)	5 (1,5)
	3	37 (10,4)	39 (11,4)
	4	14 (3,9)	17 (5,0)
	5	34 (9,6)	31 (9,1)
UE von besonderem Interesse	1	0	0
	2	13 (3,7)	2 (0,6)
	3	19 (5,4)	2 (0,6)
	4	4 (1,1)	0
	5	7 (2,0)	0

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); CTx: Chemotherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2021d)

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.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-69: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie R2810-ONC-1624)

Geschlecht	**Altersgruppe**	**Abstammung**	**Region**	**ECOG-PS**	**Histologie**
Gesamtüberleben (OS)					
●	●	●	●	●	●
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
●	●	●	●	●	●
EORTC QLQ-C30[a]					
○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-LC13[a]					
○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen - UE gesamt					
●	●	○	○	○	○
Nebenwirkungen SUE					
●	●	○	○	○	○
Nebenwirkungen -schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3					
○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen – UE, die zum Therapieabbruch führten					
○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen – UE von besonderem Interesse[b]					
○	○	○	○	○	○

a: Es werden die Ergebnisse aller Items dargestellt
b: Es werden die Ergebnisse aller UE von besonderem Interesse dargestellt

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); ORR: Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2020b, 2021d)

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-70 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-70: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1624 und Subgruppenmerkmale

Geschlecht	**Altersgruppe**	**Abstammung**	**Region**	**ECOG-PS**	**Histologie**
Gesamtüberleben (OS)					
0,0485	0,3227	0,4329	0,9633	0,3946	0,5345
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
0,1061	0,1926	0,4907	0,6495	0,4413	0,7073
Nebenwirkungen - UE gesamt					
0,4061	0,2874	0,2208	0,1672	0,5230	0,2340
Nebenwirkungen SUE					
0,6539	0,2178	0,2720	0,6423	0,2965	0,9624
Nebenwirkungen -schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3					
0,5879	0,9282	0,8107	0,9654	0,1168	0,4417
Nebenwirkungen – UE, die zum Therapieabbruch führten					
0,3675	0,5892	0,8557	0,9898	0,0622	0,4757
Nebenwirkungen – UE von besonderem Interesse (Immunreaktionen ≥ Grad 3)					
0,9998	0,9998	0,9999	1,0000	1,0000	0,9999
Nebenwirkungen – UE von besonderem Interesse (Infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2)					
0,9923	0,9883	0,8009	0,9990	0,9909	0,9896
Nebenwirkungen – UE von besonderem Interesse (Allergische Reaktionen ≥ Grad 2)					
0,9719	0,4679	0,9930	1,0000	0,9942	0,8565

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status;
OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*);
SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021d)

Tabelle 4-71: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1624 und Subgruppenmerkmale

Geschlecht	Altersgruppe	Abstammung	Region	ECOG-PS	Histologie
EORTC QLQ-C30 – Erschöpfung / Fatigue					
0,3178	**0,0049**	0,5577	0,6968	0,3538	0,5115
EORTC QLQ-C30 – Schmerz					
0,8558	**0,0128**	0,6412	0,9731	0,4733	0,4475
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen					
0,3715	0,6054	0,9101	0,9843	0,0701	0,1392
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe					
0,4852	0,8389	0,6983	0,1779	0,8650	0,2210
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit					
0,4711	0,3518	0,2539	0,5866	0,2209	0,2420
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust					
0,1670	0,1321	0,0643	0,1243	0,1619	0,6723
EORTC QLQ-C30 – Obstipation					
0,2002	0,2621	0,1668	0,0925	0,6549	0,5631
EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe					
0,0374	0,4433	0,0921	0,2172	0,6437	0,8222
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Probleme					
0,1141	0,4445	0,7367	**0,0443**	0,6418	0,7386
EORTC QLQ-LC13 – Husten					
0,7667	0,7483	0,6823	0,7709	0,8606	0,1605
EORTC QLQ-LC13 – Hämoptoe					
0,0465	0,2233	0,0953	0,5488	0,7755	0,8781
EORTC QLQ-LC13 – Dyspnoe					
0,2219	0,5529	0,7898	0,5322	0,6964	0,8011
EORTC QLQ-LC13 – Mundschmerzen					
0,3067	0,8618	0,2767	0,1592	0,6450	0,3896
EORTC QLQ-LC13 – Dysphagie					
0,3387	0,7450	0,0562	0,1644	0,2905	0,2096
EORTC QLQ-LC13 – Periphere Neuropathie					
0,7347	0,1345	**0,0317**	0,0745	0,9519	0,0891

Geschlecht	Altersgruppe	Abstammung	Region	ECOG-PS	Histologie
EORTC QLQ-LC13 – Alopezie					
0,0352	0,7668	**0,0031**	**0,0287**	0,1627	**0,0003**
EORTC QLQ-LC13 – Brustschmerzen					
0,4835	0,3299	0,0823	**0,0209**	0,1164	**0,0088**
EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in Arm/Schulter					
0,9641	0,3948	0,2836	0,8621	0,5345	0,8671
EORTC QLQ-LC13 – Andere Schmerzen					
0,6401	0,8367	0,8345	0,9661	0,3408	0,7070
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion					
0,0117	0,2538	0,5261	0,4477	0,6493	0,1512
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion					
0,4326	0,2629	0,9911	0,6004	0,1832	0,4169
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion					
0,9666	0,1556	0,1425	0,2752	0,1164	0,2848
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion					
0,2834	0,6812	0,6557	0,9731	0,6144	0,4809
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion					
0,0736	0,8753	0,5567	0,4139	0,9184	0,5184
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität					
0,5480	0,4653	0,7652	0,8491	0,7152	0,4545

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13

Quelle: (Regeneron 2021d)

Tabelle 4-72: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1624 und Subgruppenmerkmale

Geschlecht	Altersgruppe	Abstammung	Region	ECOG-PS	Histologie
EORTC QLQ-C30 – Erschöpfung / Fatigue					
0,8052	0,3019	0,6836	0,9817	0,7773	0,4241
EORTC QLQ-C30 – Schmerz					
0,6174	0,6970	0,9248	0,5180	0,2251	0,6969
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen					
0,1398	0,4980	0,9269	0,7990	0,9806	0,9797
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe					
0,5522	0,5411	0,9390	0,9147	0,1953	0,6874
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit					
0,0692	0,7162	0,8611	0,8026	0,6521	0,5708
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust					
0,1355	0,2827	0,0635	0,2089	**0,0297**	0,5422
EORTC QLQ-C30 – Obstipation					
0,9845	0,6523	0,0974	0,0898	0,4834	0,8503
EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe					
0,9913	0,5295	0,5472	0,8949	0,9555	0,5183
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Probleme					
0,7146	0,9757	0,8585	0,3897	0,0609	0,6738
EORTC QLQ-LC13 - Husten					
0,8446	0,2223	0,9838	0,5999	0,0784	0,7902
EORTC QLQ-LC13- Hämoptoe					
0,9942	0,2371	0,6172	0,9999	0,2925	0,3616
EORTC QLQ-LC13 - Dyspnoe					
0,2690	0,3939	0,7892	0,6669	0,8728	0,2746
EORTC QLQ-LC13 - Mundschmerzen					
0,7355	0,5683	0,4440	0,6822	0,9998	0,7774
EORTC QLQ-LC13 - Dysphagie					
0,9890	0,7515	0,1148	0,8928	0,6438	0,9933
EORTC QLQ-LC13 – Periphere Neuropathie					
0,2449	0,1659	**0,0333**	0,0646	0,1650	0,0505

Geschlecht	Altersgruppe	Abstammung	Region	ECOG-PS	Histologie
EORTC QLQ-LC13 - Alopezie					
0,0030	0,2931	0,0514	0,1950	0,9380	**0,0069**
EORTC QLQ-LC13 - Brustschmerzen					
0,8607	0,9321	0,5894	0,8214	0,9745	0,1410
EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in Arm/Schulter					
0,8356	0,2083	0,4034	0,3725	0,4517	0,4236
EORTC QLQ-LC13 – Andere Schmerzen					
0,3863	0,9451	0,4080	0,4533	0,1292	0,2356
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion					
0,1243	0,4310	0,1927	0,7720	0,5751	0,9863
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion					
0,0607	0,2803	0,4858	0,6586	0,9555	0,1037
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion					
0,0753	0,5395	0,4453	0,7862	0,5316	0,0892
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion					
0,3248	0,6618	0,8851	0,1681	0,8632	0,0755
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion					
0,0866	0,3679	0,3415	0,9962	0,7389	0,6033
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität					
0,0686	0,4331	0,9102	0,7763	0,0901	0,7408

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13

Quelle: (Regeneron 2021d)

Tabelle 4-73: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1624 und Subgruppenmerkmale

Geschlecht	Altersgruppe	Abstammung	Region	ECOG-PS	Histologie
EORTC QLQ-C30 – Erschöpfung / Fatigue					
0,2893	0,6754	0,8377	0,6631	0,3557	**0,0170**
EORTC QLQ-C30 – Schmerz					
0,7444	0,2688	0,7662	0,8763	0,4572	0,8778
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen					
0,8038	0,3374	0,6977	0,4592	0,9614	0,5999
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe					
0,4062	0,7455	0,4484	0,9475	0,8921	0,3824
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit					
0,4577	0,1611	0,2383	0,3926	0,6662	0,1281
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust					
0,1377	0,3223	0,9717	0,5221	0,6373	0,7281
EORTC QLQ-C30 – Obstipation					
0,8024	0,1629	0,7626	0,3991	0,3145	0,0602
EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe					
0,9551	**0,0458**	0,2164	0,4722	0,5136	0,8438
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Probleme					
0,0151	0,5720	0,9299	0,7749	0,4123	0,2616
EORTC QLQ-LC13 - Husten					
0,8040	0,0919	0,2552	0,6748	0,9742	0,8801
EORTC QLQ-LC13- Hämoptoe					
0,1720	0,4602	0,5789	0,2467	0,3572	0,8777
EORTC QLQ-LC13 - Dyspnoe					
0,1537	0,9736	0,5914	0,5431	0,4237	0,7831
EORTC QLQ-LC13 - Mundschmerzen					
0,4763	0,0680	0,4426	0,5880	0,1739	0,2814
EORTC QLQ-LC13 - Dysphagie					
0,3214	0,5069	0,2127	0,2376	0,5408	0,8086
EORTC QLQ-LC13 – Periphere Neuropathie					
0,1496	0,4770	0,6709	0,2039	0,4393	0,5586

Geschlecht	Altersgruppe	Abstammung	Region	ECOG-PS	Histologie
EORTC QLQ-LC13 - Alopezie					
0,6977	0,3803	0,9262	0,6209	0,3246	0,9547
EORTC QLQ-LC13 - Brustschmerzen					
0,2553	0,4771	0,3700	0,3380	0,3929	**0,0064**
EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in Arm/Schulter					
0,9374	0,6046	0,6909	0,7755	0,9453	0,1359
EORTC QLQ-LC13 – Andere Schmerzen					
0,4385	0,5940	0,5164	0,3695	0,3142	0,1138
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion					
0,9530	0,9426	0,0688	0,4701	**0,0380**	0,9864
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion					
0,1576	0,3301	**0,0375**	0,1050	0,6916	0,4751
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion					
0,3048	0,6429	0,0589	0,6061	0,7883	0,3855
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion					
0,6001	0,9923	**0,0163**	0,1275	0,5409	0,0635
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion					
0,1558	0,9269	0,1657	0,7044	0,6894	0,9535
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität					
0,6685	0,1533	0,9772	0,6277	0,1249	0,2639

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13

Quelle: (Regeneron 2021d)

Tabelle 4-74: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1624 und Subgruppenmerkmale

Geschlecht	Altersgruppe	Abstammung	Region	ECOG-PS	Histologie
EORTC QLQ-C30 – Erschöpfung / Fatigue					
0,2325	0,4379	0,1367	0,2900	0,3390	0,5707
EORTC QLQ-C30 – Schmerz					
0,9962	0,6213	0,0600	0,0612	0,3334	0,8162
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen					
0,8293	0,7504	0,1914	0,7398	0,6773	0,5166
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe					
0,1989	0,3386	**0,0276**	0,0895	0,5432	0,9284
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit					
0,2151	0,4695	0,9207	0,9912	0,6015	0,2095
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust					
0,0608	0,2064	0,3492	0,9935	0,1914	0,2781
EORTC QLQ-C30 – Obstipation					
0,8111	0,1667	0,9259	0,7098	0,3153	0,4072
EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe					
0,3704	0,9060	0,3058	0,3254	0,8530	0,8841
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Probleme					
0,3847	0,8814	0,5676	0,7167	0,9952	0,4486
EORTC QLQ-LC13 - Husten					
0,5122	0,1513	0,1975	0,0737	0,8393	0,1419
EORTC QLQ-LC13- Hämoptoe					
0,6309	0,1164	0,6059	0,7010	0,4456	0,6630
EORTC QLQ-LC13 - Dyspnoe					
0,7675	0,1842	0,1510	0,2474	0,5556	0,4947
EORTC QLQ-LC13 - Mundschmerzen					
0,2111	0,4014	0,3549	0,5702	0,3426	0,0881
EORTC QLQ-LC13 - Dysphagie					
0,1897	0,2983	0,4456	0,6485	0,9907	0,9942
EORTC QLQ-LC13 – Periphere Neuropathie					
0,6945	0,1048	0,5397	0,3022	0,4590	0,4937

Geschlecht	Altersgruppe	Abstammung	Region	ECOG-PS	Histologie
EORTC QLQ-LC13 - Alopezie					
0,2771	0,5047	0,7263	0,9586	0,8457	0,1786
EORTC QLQ-LC13 - Brustschmerzen					
0,5305	0,7695	0,0698	**0,0488**	0,5630	0,1448
EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in Arm/Schulter					
0,6703	0,1188	0,1440	0,3262	0,6631	0,3092
EORTC QLQ-LC13 – Andere Schmerzen					
0,7503	0,4198	0,9259	0,9278	0,7107	0,4978
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion					
0,6734	0,4494	**0,0171**	0,0756	0,7116	0,4160
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion					
0,1382	0,8719	**0,0223**	0,5744	0,1953	0,4637
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion					
0,1779	0,4947	**0,0198**	0,1108	0,9876	0,8128
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion					
0,0596	0,5705	**0,0315**	0,1634	0,7521	0,0527
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion					
0,3281	0,6191	0,1701	0,8827	0,9244	0,6236
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität					
0,0598	0,6070	**0,0136**	0,0521	0,9029	0,4798

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13

Quelle: (Regeneron 2021d)

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen

„niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS – RCT

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test
Geschlecht						
Männlich	58/248 (23,4)	NC [18,7; NC]	92/231 (39,8)	13,3 [10,2; 17,1]	0,499 [0,358; 0,693] < 0,0001	0,0485
Weiblich	12/35 (34,3)	17,7 [9,5; NC]	13/49 (26,5)	NC [11,2; NC]	1,198 [0,544; 2,637] 0,6553	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	41/157 (26,1)	NC [17,9; NC]	50/147 (34,0)	17,1 [11,7; 23,3]	0,660 [0,436; 0,998] 0,0490	0,3227
≥ 65	29/126 (23,0)	21,9 [17,7; NC]	55/133 (41,4)	11,4 [9,1; 16,5]	0,486 [0,309; 0,763] 0,0017	
Abstammung						
Weiß	63/243 (25,9)	22,1 [17,9; NC]	90/240 (37,5)	14,2 [10,9; 17,5]	0,593 [0,429; 0,819] 0,0015	0,4329
Nicht weiß	7/40 (17,5)	NC [NC; NC]	15/40 (37,5)	NC [6,0; NC]	0,417 [0,170; 1,022] 0,0559	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test
Geografische Region						
Europa	55/215 (25,6)	22,1 [17,7; NC]	84/216 (38,9)	14,0 [10,5; 17,1]	0,550 [0,391; 0,774] 0,0006	0,9633
Asien	5/31 (16,1)	NC [NC; NC]	7/29 (24,1)	NC [13,3; NC]	0,685 [0,217; 2,160] 0,5190	
Rest der Welt	10/37 (27,0)	NC [8,2; NC]	14/35 (40,0)	8,3 [4,2; NC]	0,597 [0,264; 1,348] 0,2145	
ECOG-PS						
0	18/77 (23,4)	17,9 [17,3; NC]	23/75 (30,7)	16,5 [11,4; NC]	0,726 [0,391; 1,350] 0,3120	0,3946
1	52/206 (25,2)	NC [18,7; NC]	82/205 (40,0)	13,3 [10,2; 19,2]	0,542 [0,382; 0,769] 0,0006	
Histologie						
Plattenepithel	30/122 (24,6)	21,9 [17,3; NC]	48/121 (39,7)	15,5 [10,9; 19,3]	0,483 [0,304; 0,767] 0,0020	0,5345
Nicht-Plattenepithel	40/161 (24,8)	NC [17,9; NC]	57/159 (35,8)	14,2 [9,7; NC]	0,639 [0,426; 0,957] 0,0300	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergab sich für den Endpunkt OS eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Geschlecht“ (p=0,0485). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Männlich“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,566; 95 %-KI [0,418; 0,767]; vgl. Tabelle 4-25). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Weiblich“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 % KI schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit den 95 % KI für die Subgruppenausprägung „Männlich“. Für die übrigen Subgruppen wurde keine

statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-75).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS zur Subgruppe „Geschlecht“ sind in Abbildung 4-161 und Abbildung 4-162 dargestellt.

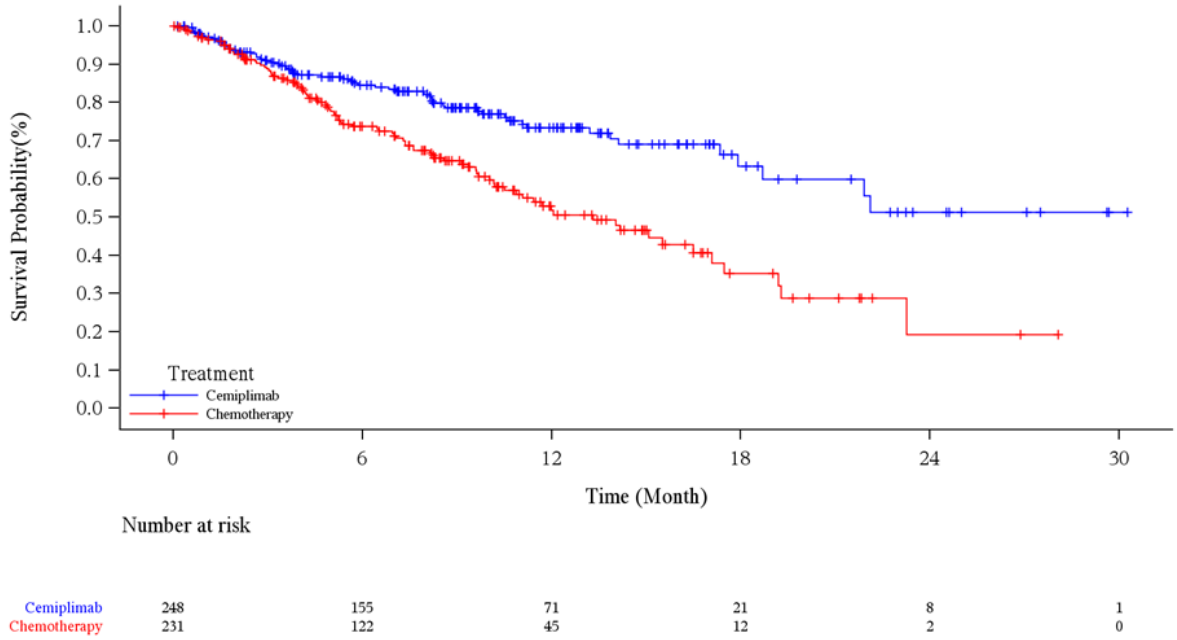


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

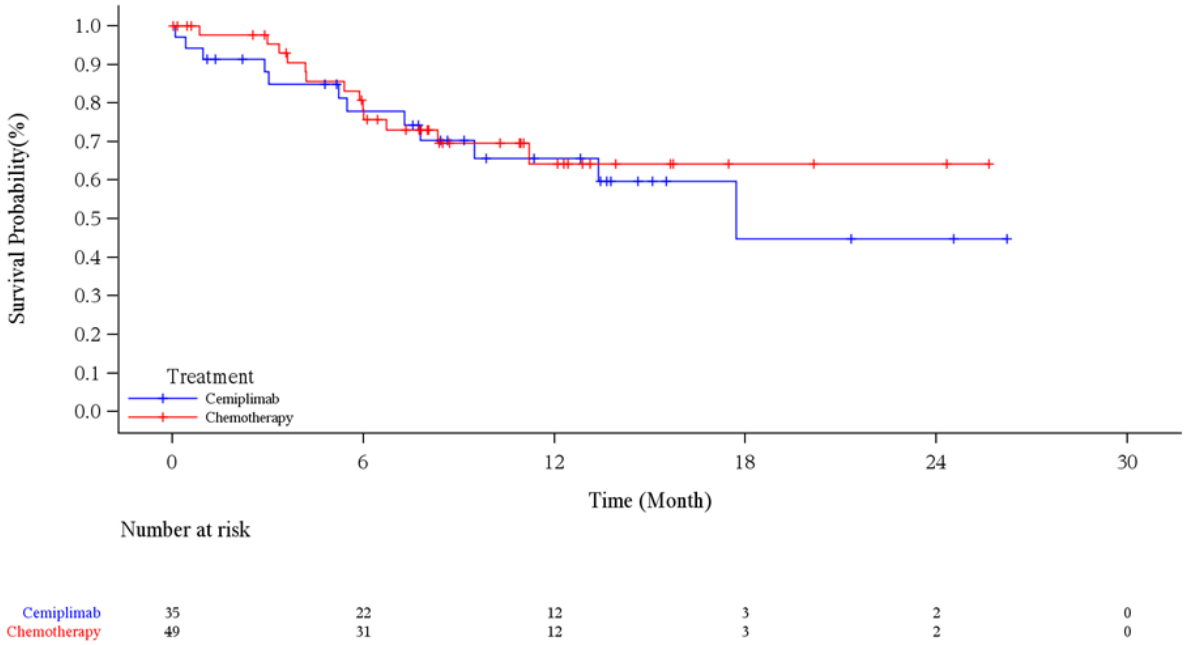


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS – RCT

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS aus RCT (Studie R2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test
Geschlecht						
Männlich	127/248 (51,2)	7,0 [6,1; 8,8]	169/231 (73,2)	5,2 [4,3; 6,1]	0,509 [0,400; 0,646] < 0,0001	0,1061
Weiblich	20/35 (57,1)	8,2 [2,3; 13,4]	28/49 (57,1)	6,4 [4,2; 8,3]	0,825 [0,459; 1,482] 0,5198	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	83/157 (52,9)	8,4 [5,2; 12,7]	104/147 (70,7)	5,7 [4,2; 6,2]	0,513 [0,380; 0,694] < 0,0001	0,1926
≥ 65	64/126 (50,8)	7,4 [4,5; 10,4]	93/133 (69,9)	6,0 [4,3; 6,2]	0,621 [0,448; 0,861] 0,0042	
Abstammung						
Weiß	126/243 (51,9)	8,2 [6,1; 10,4]	169/240 (70,4)	5,8 [4,5; 6,2]	0,522 [0,409; 0,665] < 0,0001	0,4907
Nicht weiß	21/40 (52,5)	6,2 [4,2; 20,5]	28/40 (70,0)	5,6 [3,3; 6,2]	0,657 [0,370; 1,166] 0,1511	
Geografische Region						
Europa	114/215 (53,0)	8,3 [5,6; 10,4]	155/216 (71,8)	5,8 [4,5; 6,2]	0,507 [0,393; 0,655] < 0,0001	0,6495
Asien	16/31 (51,6)	6,2 [4,0; NC]	20/29 (69,0)	6,2 [3,3; 8,2]	0,723 [0,370; 1,413] 0,3428	
Rest der Welt	17/37 (45,9)	6,3 [2,8; NC]	22/35 (62,9)	3,9 [2,2; 6,2]	0,618 [0,325; 1,174] 0,1416	
ECOG-PS						
0	39/77 (50,6)	8,2 [4,3; 12,7]	46/75 (61,3)	6,1 [4,4; 6,8]	0,595 [0,381; 0,929] 0,0224	0,4413
1	108/206 (52,4)	7,4 [5,2; 10,4]	151/205 (73,7)	5,6 [4,3; 6,2]	0,541 [0,419; 0,669] < 0,0001	
Histologie						
Plattenepithel	67/122 (54,9)	8,3 [4,8; 10,4]	90/121 (74,4)	6,0 [4,5; 6,2]	0,480 [0,343; 0,672] < 0,0001	0,7073
Nicht-Plattenepithel	80/161 (49,7)	8,1 [4,3; 12,7]	107/159 (67,3)	5,4 [4,2; 6,2]	0,598 [0,444; 0,805] 0,0007	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt PFS zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-76).

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	110/248 (44,4)	6,24 [2,96; NC]	118/231 (51,1)	2,83 [2,14; 3,28]	0,694 [0,532; 0,905] 0,0069	0,3178
Weiblich	14/35 (40,0)	13,14 [2,23; NC]	26/49 (53,1)	2,04 [0,92; 2,86]	0,465 [0,240; 0,902] 0,0236	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	62/157 (39,5)	13,14 [5,62; 0,698]	83/147 (56,5)	1,84 [1,35; 2,83]	0,499 [0,356; 0,698] < 0,0001	0,0049
≥ 65	62/126 (49,2)	3,19 [1,68; NC]	61/133 (45,9)	3,71 [2,33; 4,83]	0,922 [0,644; 1,321] 0,6596	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	102/243 (42,9)	12,52 [3,58; NC]	121/240 (50,4)	2,79 [2,17; 3,45]	0,635 [0,485; 0,832] 0,0010	0,5577
Nicht weiß	22/40 (55,0)	2,14 [1,35; NC]	23/40 (57,5)	1,20 [0,79; 3,48]	0,774 [0,427; 1,402] 0,3978	
Geografische Region						
Europa	89/215 (41,4)	12,52 [5,32; NC]	108/216 (50,0)	2,86 [2,23; 3,65]	0,609 [0,457; 0,813] 0,0008	0,6968
Asien	15/31 (48,4)	2,14 [1,35; NC]	18/29 (62,1)	1,45 [0,79; 3,48]	0,675 [0,336; 1,354] 0,2683	
Rest der Welt	20/37 (54,4)	1,64 [0,79; NC]	17/35 (51,4)	1,20 [0,82; NC]	0,935 [0,492; 1,778] 0,8379	
ECOG-PS						
0	34/77 (44,2)	5,72 [2,50; NC]	46/75 (61,3)	1,71 [1,41; 2,99]	0,520 [0,329; 0,821] 0,0050	0,3538
1	90/206) (43,7)	6,57 [2,83; NC]	98/205 (47,8)	2,83 [2,17; 3,65]	0,722 [0,540; 0,966] 0,028	
Histologie						
Plattenepithel	52/122 (42,6)	NC [2,30; NC]	54/121 (44,6)	3,29 [2,33; 4,67]	0,739 [0,501; 1,091] 0,1283	0,5115
Nicht-Plattenepithel	72/161 (44,7)	5,62 [2,96; 13,14]	90/159 (56,6)	1,64 [1,18; 2,83]	0,617 [0,450; 0,845] 0,0027	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Erschöpfung / Fatigue" des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Altersgruppe“ (p=0,0049). Der Effektschätzer in beiden Subgruppenausprägungen ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,660; 95 %-KI [0,516; 0,843]; vgl. Tabelle 4-39). Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-77).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Erschöpfung / Fatigue" des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Altersgruppe (Jahre)“ sind in Abbildung 4-163 und Abbildung 4-164 dargestellt.

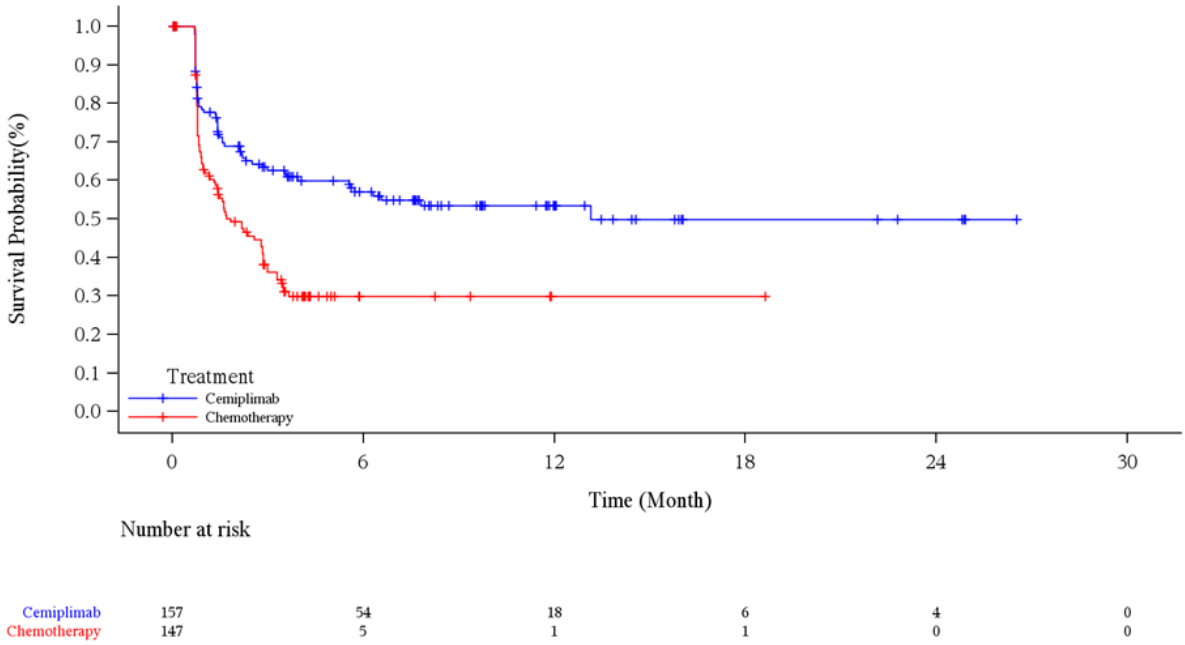


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): < 65, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

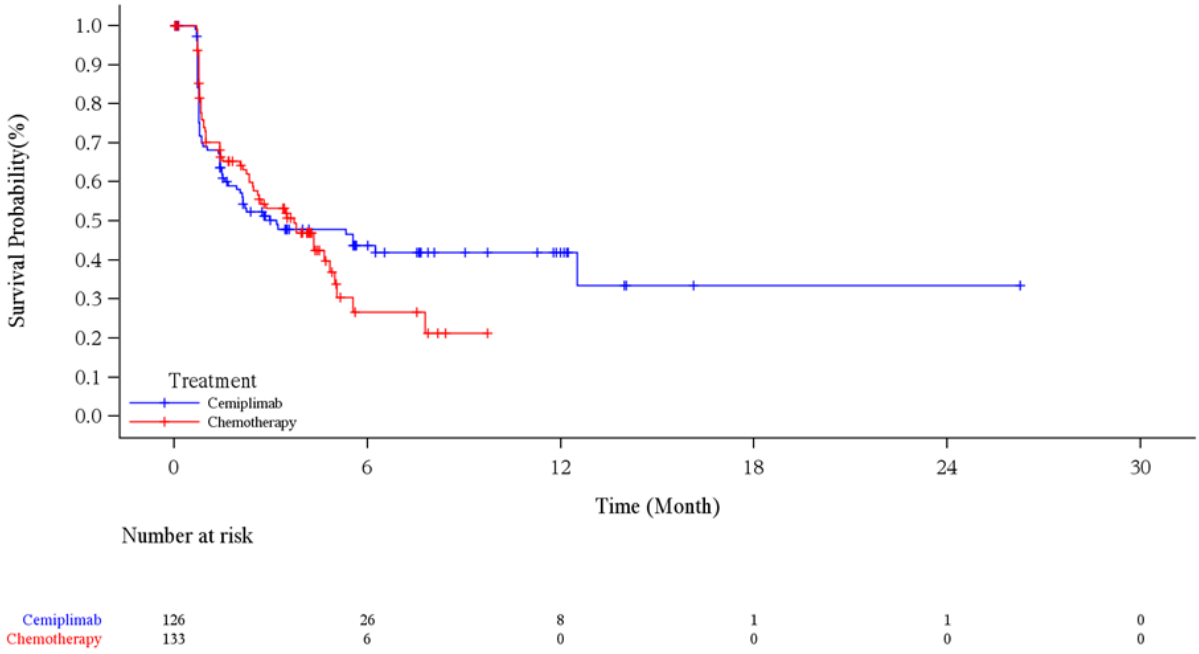


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Ermüdung / Fatigue“, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): ≥ 65, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	88/248 (35,5)	16,10 [11,83; 26,51]	82/231 (35,5)	5,36 [3,42; NC]	0,781 [0,574; 1,061] 0,1141	0,8558
Weiblich	13/35 (37,1)	11,99 [3,19; NC]	18/49 (36,7)	6,05 [1,74; NC]	0,634 [0,297; 1,353 0,2387	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	49/157 (31,2)	26,51 [13,14; 26,51]	58/147 (39,5)	4,34 [2,43; NC]	0,562 [0,379; 0,834] 0,0042	0,0128
≥ 65	52/126 (41,3)	9,23 [3,48; NC]	42/133 (31,6)	12,29 [3,48; NC]	1,094 [0,725; 1,650] 0,6691	
Abstammung						
Weiß	83/243 (34,2)	16,10 [11,83; 26,51]	83/240 (34,6)	6,05 [3,45; NC]	0,753 [0,551; 1,029] 0,0751	0,6412
Nicht weiß	18/40 (45,0)	5,59 [2,10; NC]	17/40 (42,5)	5,09 [2,27; NC]	0,851 [0,437; 1,659] 0,6354	
Geografische Region						
Europa	73/215 (34,0)	16,10 [11,99; 26,51]	72/216 (33,3)	NC [3,48; NC]	0,762 0,546; 1,065] 0,1122	0,9731
Asien	12/31 (38,7)	7,62 [2,10; NC]	13/29 (44,8)	5,09 [2,37; NC]	0,739 [0,334; 1,637] 0,4565	
Rest der Welt	16/37 (43,2)	4,17 [1,45; NC]	15/35 (42,9)	2,14 [0,89; NC]	0,842 [0,414; 1,711] 0,6350	
ECOG-PS						
0	27/77 (35,1)	13,14 [5,59; NC]	33/75 (44,0)	2,56 [2,07; NC]	0,649 [0,385; 1,095] 0,1052	0,4733
1	74/206 (35,9)	16,10 [7,82; 26,51]	67/205 (32,7)	5,36 [3,48; NC]	0,808 [0,576; 1,134] 0,2178	
Histologie						
Plattenepithel	43/122 (35,2)	NC [7,62; NC]	43/121 (35,5)	4,63 [2,63; 5,36]	0,645 [0,415; 1,004] 0,0521	0,4475
Nicht-Plattenepithel	58/161 (36,0)	12,68 [7,82; 26,51]	57/159 (35,8)	12,29 [2,99; NC]	0,828 [0,570; 1,203] 0,3218	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021c)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Schmerz" des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Altersgruppe“ (p=0,0128). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „< 65“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,746; 95 %-KI [0,561; 0,993]; vgl. Tabelle 4-39). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „≥ 65“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 % KI schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit den 95 % KI für die Subgruppenausprägung „< 65“.Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-78).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Schmerz" des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Altersgruppe“ sind in Abbildung 4-165 und Abbildung 4-166 dargestellt.

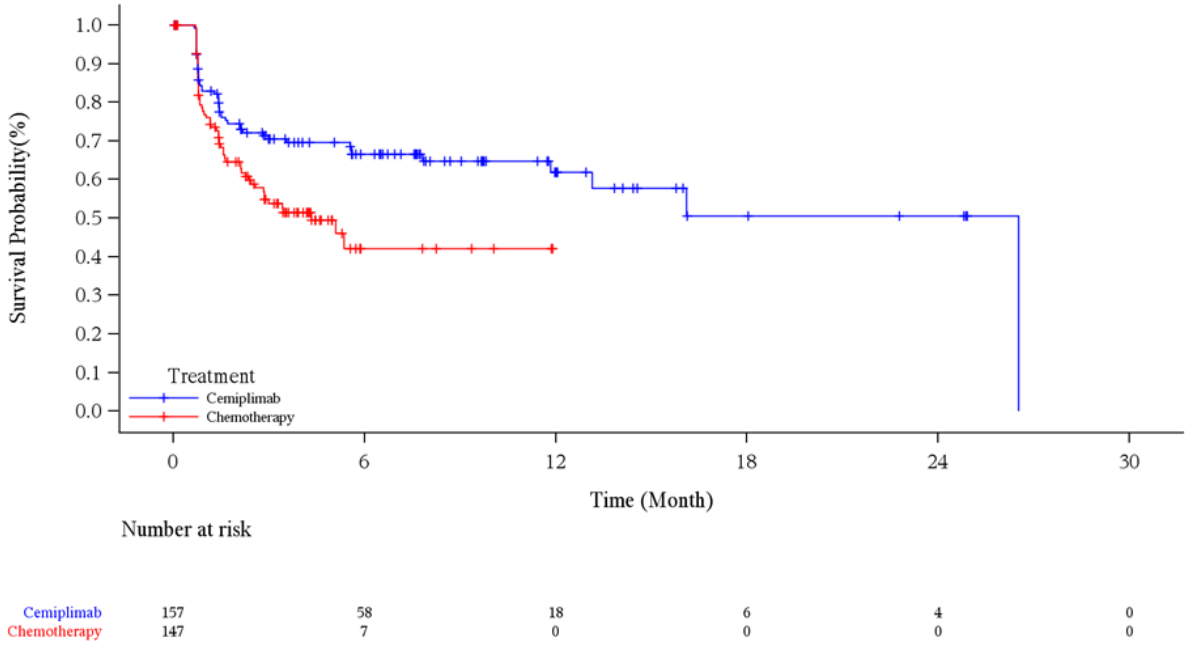


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schmerz“, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): < 65, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

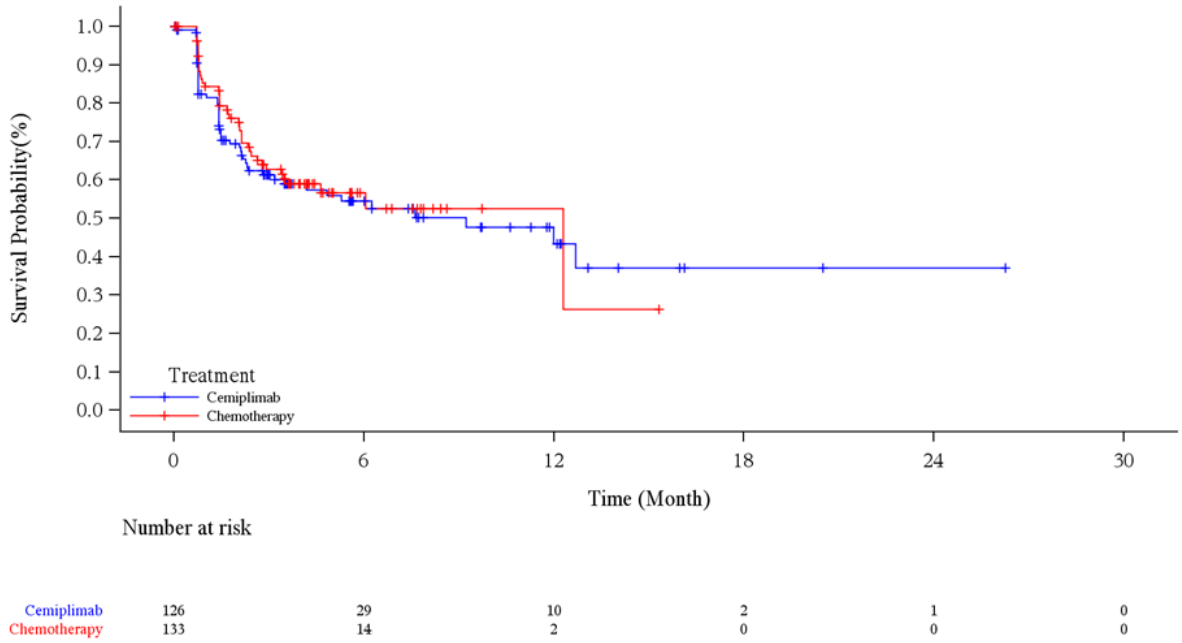


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schmerz“, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): ≥ 65, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Übelkeit / Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	64/248 (25,8)	NC [NC; NC]	97/231 (42,0)	3,55 [2,33; NC]	0,453 [0,328; 0,625] < 0,0001	0,3715
Weiblich	15/35 (42,9)	9,17 [2,17; NC]	24/49 (49,0)	2,14 [1,51; NC]	0,598 [0,312; 1,148] 0,1225	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	47/157 (29,9)	NC [13,83; NC]	68/147 (46,3)	2,33 [1,94; NC]	0,438 [0,299; 0,642] < 0,0001	0,6054
≥ 65	32/126 (25,4)	NC [9,72; NC]	53/133 (39,8)	3,55 [2,17; NC]	0,487 [0,311; 0,761] 0,0016	
Abstammung						
Weiß	67/243 (27,6)	NC [NC; NC]	103/240 (42,9)	3,48 [2,23; NC]	0,470 [0,343; 0,643] < 0,0001	0,9101
Nicht weiß	12/40 (30,0)	9,72 [9,69; NC]	18/40 (45,0)	2,37 [1,41; NC]	0,437 [0,208; 0,916] 0,0284	
Geografische Region						
Europa	56/210 (26,0)	NC [NC; NC]	89/216 (41,2)	3,55 [2,33; NC]	0,457 [0,325; 0,643] < 0,0001	0,9843
Asien	8/31 (25,8)	9,72 [9,69; NC]	12/29 (41,4)	NC [1,38; NC]	0,431 [0,173; 1,073] 0,0704	
Rest der Welt	15/37 (40,5)	6,34 [1,74; NC]	20/35 (57,1)	1,77 [0,89; 2,40]	0,500 [0,252; 0,993] 0,0478	
ECOG-PS						
0	17/77 (22,1)	NC [13,83; NC]	39/75 (52,0)	2,23 [1,71; 4,60]	0,279 [0,154; 0,504] < 0,0001	0,0701
1	62/206 (30,1)	NC [9,72; NC]	82/205 (40,0)	3,55 [2,33; NC]	0,552 [0,395; 0,772] 0,0005	
Histologie						
Plattenepithel	40/122 (32,8)	NC [9,17; NC]	47/121 (38,8)	3,65 [2,33; NC]	0,553 [0,357; 0,858] 0,0082	0,1392
Nicht-Plattenepithel	39/161 (24,2)	NC [NC; NC]	74/159 (46,5)	2,50 [1,84; NC]	0,401 [0,271; 0,594] < 0,0001	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Übelkeit / Erbrechen" des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-79).

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	73/248 (29,4)	NC [16,10; NC]	65/231 (28,1)	NC [4,63; NC]	0,867 [0,618; 1,218] 0,4120	0,4852
Weiblich	8/35 (22,9)	NC [3,19; NC]	14/49 (28,6)	NC [3,09; NC]	0,646 [0,271; 1,542] 0,3252	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	45/157 (28,7)	NC [16,10; NC]	42/147 (28,6)	NC [4,57; NC]	0,789 [0,513; 1,214] 0,2813	0,8389
≥ 65	36/126 (28,6)	NC [NC; NC]	37/133 (27,8)	NC [4,63; NC]	0,895 [0,565; 1,418] 0,6374	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	64/243 (26,3)	NC [16,10; NC]	63/240 (26,3)	NC [4,83; NC]	0,803 [0,563; 1,145] 0,2250	0,6983
Nicht weiß	17/40 (42,5)	NC [1,91; NC]	16/40 (40,0)	5,09 [1,48; NC]	0,965 [0,487; 1,911] 0,9191	
Geografische Region						
Europa	52/215 (24,2)	NC [16,10; NC]	56/216 (25,9)	NC [4,63; NC]	0,695 [0,472; 1,023] 0,0652	0,1179
Asien	13/31 (41,9)	NC [1,45; NC]	13/29 (44,8)	5,09 [1,41; NC]	0,879 [0,407; 1,899] 0,7431	
Rest der Welt	16/37 (43,2)	1,64 [0,79; NC]	10/35 (28,6)	NC [0,99; NC]	1,848 [0,834; 4,081] 0,1285	
ECOG-PS						
0	23/77 (29,9)	NC [5,78; NC]	23/75 (30,7)	NC [4,57; NC]	0,845 [0,473; 1,509] 0,5682	0,8650
1	58/206 (28,2)	NC [16,10; NC]	56/205 (27,3)	NC [4,63; NC]	0,838 [0,578; 1,217] 0,3537	
Histologie						
Plattenepithel	31/122 (25,4)	NC [NC; NC]	35/121 (28,9)	5,09 [4,34; NC]	0,629 [0,381; 1,038] 0,0699	0,2210
Nicht-Plattenepithel	50/161 (31,1)	NC [16,10; NC]	44/159 (27,7)	NC [NC; NC]	1,007 [0,670; 1,513] 0,9741	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Dyspnoe" des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-80).

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	81/248 (32,7)	20,30 [16,10; NC]	72/231 (31,2)	8,61 (4,37; NC]	0,845 [0,611; 1,168] 0,3069	0,4711
Weiblich	12/35 (34,2)	7,52 [1,64; NC]	13/49 (26,5)	7,95 [4,99; NC]	1,116 [0,508; 2,455] 0,7846	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	53/157 (33,8)	16,10 [7,72; NC]	50/147 (34,0)	5,75 [3,48; NC]	0,779 [0,525; 1,155] 0,2135	0,3518
≥ 65	40/126 (31,7)	NC [7,52 NC]	35/133 (26,3)	7,95 [4,99; NC]	1,003 [0,633; 1,588] 0,9909	
Abstammung						
Weiß	80/243 (32,9)	20,30 [7,72; NC]	70/240 (29,2)	NC [4,99; NC]	0,946 [0,683; 1,311] 0,7383	0,2539
Nicht weiß	13/40 (32,5)	NC [5,55; NC]	15/40 (37,5)	7,95 [1,91; NC]	0,590 [0,278; 1,254] 0,1704	
Geografische Region						
Europa	73/215 (34,0)	20,30 [7,72; NC]	63/216 (29,2)	NC [4,99; NC]	0,953 [0,676; 1,343] 0,7831	0,5866

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Asien	11/31 (35,5)	NC [2,14; NC]	11/29 (37,9)	8,61 [0,95; NC]	0,687 [0,294; 1,606] 0,3860	
Rest der Welt	9/37 (24,3)	NC [2,86; NC]	11/35 (31,4)	4,37 [2,23; NC]	0,667 [0,275; 1,618] 0,3704	
ECOG-PS						
0	23/77 (29,9)	20,30 [7,52; 20,30]	28/75 (37,3)	4,99 [2,27; NC]	0,602 [0,339; 1,069] 0,0834	0,2209
1	70/206 (34,0)	16,10 [7,62; NC]	57/205 (27,8)	8,61 [7,95; NC]	1,007 [0,707; 1,433] 0,9712	
Histologie						
Plattenepithel	38/122 (31,1)	NC [NC; NC]	38/121 (31,4)	4,99 [4,17; NC]	0,716 [0,451; 1,135] 0,1150	0,2420
Nicht-Plattenepithel	55/161 (34,2)	16,10 [5,55; NC]	47/159 (29,6)	8,61 [5,75; NC]	1,010 [0,681; 1,499] 0,9604	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Schlaflosigkeit" des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-81).

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	74/248 (29,8)	NC [16,00; NC]	91/231 (39,4)	4,07 [2,79;NC]	0,553 [0,404; 0,758] 0,0002	0,1670
Weiblich	14/35 (40,0)	9,17 [3,19; NC]	16/49 (32,7)	7,95 [2,04; NC]	0,849 [0,409; 1,766] 0,6623	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	48/157 (30,6)	NC [13,14; NC]	60/147 (40,8)	2,99 [2,33; NC]	0,477 [0,322; 0,708] 0,0002	0,1321
≥ 65	40/126 (31,7)	NC [5,65; NC]	47/133 (35,3)	7,92 [2,73; NC]	0,744 [0,486; 1,139] 0,1732	
Abstammung						
Weiß	79/243 (32,5)	16,00 [9,76; NC]	86/240 (35,8)	4,37 [2,83; NC]	0,656 [0,478; 0,899] 0,0087	0,0643
Nicht weiß	9/40 (22,5)	NC [9,72; NC]	21/40 (52,5)	1,95 [0,79; 7,92]	0,313 [0,143; 0,685] 0,0037	
Geografische Region						
Europa	74/215 (34,4)	16,00 [9,17; NC]	76/216 (35,2)	NC [2,96; NC]	0,680 [0,488; 0,947] 0,0225	0,1243
Asien	7/31 (22,6)	NC [9,72; NC]	16/29 (55,2)	1,97 [0,79; 7,92]	0,323 [0,133; 0,787] 0,0129	
Rest der Welt	7/37 (18,9)	NC [NC; NC]	15/35 (42,9)	2,33 [1,54; NC]	0,381 [0,154; 0,941] 0,0365	
ECOG-PS						
0	29/77 (37,3)	13,14 [5,55; 16,00]	27/75 (36,0)	NC [2,10; NC]	0,787 [0,457; 1,357] 0,3894	0,1619
1	59/206 (28,6)	NC [9,76; NC]	80/205 (39,0)	3,65 [2,60; 7,95]	0,517 [0,367; 0,730] 0,0002	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Histologie						
Plattenepithel	38/122 (31,1)	16,00 [9,72; NC]	40/121 (33,1)	4,37 [3,15; NC]	0,571 [0,354; 0,920] 0,0215	0,6723
Nicht-Plattenepithel	50/161 (31,1)	NC [7,66; NC]	67/159 (42,1)	2,96 [2,04; NC]	0,581 [0,401; 0,841] 0,0040	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Appetitverlust" des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-82).

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	59/248 (23,8)	NC [NC; NC]	69/231 (29,9)	7,66 [4,57; NC]	0,607 [0,427; 0,864] 0,0056	0,2002

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Weiblich	10/35 (28,6)	13,14 [3,19; NC]	12/49 (24,5)	NC [7,62; NC]	1,016 [0,434; 2,378] 0,9702	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	34/157 (21,7)	NC [13,14; NC]	44/147 (29,9)	7,66 [4,57; NC]	0,516 [0,325; 0,821] 0,0052	0,2621
≥ 65	35/126 (27,8)	NC [NC; NC]	37/133 (27,8)	NC [3,78; NC]	0,831 [0,523; 1,320] 0,4323	
Abstammung						
Weiß	57/243 (23,5)	NC [NC; NC]	62/240 (25,8)	NC [7,62; NC]	0,714 [0,495; 1,030] 0,0716	0,1668
Nicht weiß	12/40 (30,0)	11,73 [3,42; NC]	19/40 (47,5)	1,91 [1,28; NC]	0,430 [0,208; 0,889] 0,0227	
Geografische Region						
Europa	53/215 (24,7)	NC [NC; NC]	52/216 (24,1)	7,66 [6,24; NC]	0,798 [0,540; 1,179] 0,2569	0,0925
Asien	8/31 (25,8)	11,73 [11,73; NC	15/29 (51,7)	1,64 [0,79; NC]	0,329 [0,139; 0,781] 0,0118	
Rest der Welt	8/37 (21,6)	NC [3,12; NC]	14/35 (40,0)	2,43 [1,45; NC]	0,436 [0,180; 1,057] 0,0662	
ECOG-PS						
0	20/77 (26,0)	NC [13,14; NC]	26/75 (34,7)	NC [2,37; NC]	0,579 [0,318; 1,054] 0,0736	0,6549
1	49/206 (23,8)	NC [NC; NC]	55/205 (26,8)	7,66 [6,24; NC]	0,689 [0,466; 1,017] 0,0605	
Histologie						
Plattenepithel	32/122 (26,2)	NC [NC; NC]	31/121 (25,6)	NC [NC; NC]	0,756 [0,456; 1,253] 0,2782	0,5631
Nicht-Plattenepithel	37/161 (23,0)	NC [13,14; NC]	50/159 (31,4)	7,66 [4,14; NC]	0,597 [0,389; 0,916] 0,0181	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx) c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Obstipation" des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-83).

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	59/248 (23,8)	NC [14,36; NC]	52/231 (22,5)	13,24 [7,89; NC]	0,771 [0,525; 1,133] 0,1848	0,0374
Weiblich	8/35 (22,9)	11,89 [9,17; NC]	4/49 (8,2)	NC [NC; NC]	2,816 [0,846; 9,372] 0,0915	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	39/157 (24,8)	NC [12,75; NC]	32/147 (21,8)	NC [NC; NC]	0,815 [0,503; 1,321] 0,4062	0,4433

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
≥ 65	28/126 (22,2)	NC [12,68; NC]	24/133 (18,0)	13,24 [7,89; NC]	1,069 [0,616; 1,854] 0,8123	
Abstammung						
Weiß	53/243 (21,8)	NC [14,36; NC]	49/240 (20,4)	NC [7,89; NC]	0,802 [0,537; 1,197] 0,2797	0,0921
Nicht weiß	14/40 (35,0)	12,75 [5,55; NC]	7/40 (17,5)	NC [13,24; NC]	1,853 [0,745; 4,610] 0,1847	
Geografische Region						
Europa	49/215 (22,8)	NC [14,36; NC]	46/216 (21,3)	NC [7,89; NC]	0,763 [0,502; 1,160] 0,2052	0,2172
Asien	11/31 (35,5)	NC [3,09; NC]	6/29 (20,7)	NC [13,24; NC]	1,714 [0,630; 4,661] 0,2914	
Rest der Welt	7/37 (18,9)	12,75 [12,75; NC]	4/35 (11,4)	NC [NC; NC]	1,490 [0,434; 5,118] 0,5261	
ECOG-PS						
0	21/77 (27,3)	NC [9,72; NC]	16/75 (21,3)	NC [NC; NC]	1,095 [0,565; 2,122] 0,7871	0,6437
1	46/206 (22,3)	NC [14,36; NC]	40/205 (19,5)	13,24 [13,24; NC]	0,847 [0,548; 1,309] 0,4549	
Histologie						
Plattenepithel	32/122 (26,2)	NC [9,72; NC]	24/121 (19,8)	7,89 [NC; NC]	0,921 [0,528; 1,604] 0,7700	0,8222
Nicht-Plattenepithel	35/161 (21,7)	NC [12,75; NC]	32/159 (20,1)	13,24 [13,24; NC]	0,889 [0,546; 1,447] 0,6348	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Diarrhoe" des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Geschlecht“ (p=0,0374). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Männlich“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,900; 95 %-KI [0,624; 1,298]; vgl. Tabelle 4-39). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Weiblich“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 % KI schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit den 95 % KI für die Subgruppenausprägung „Männlich“. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-84).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Diarrhoe" des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Geschlecht“ sind in Abbildung 4-167 und Abbildung 4-168 dargestellt.

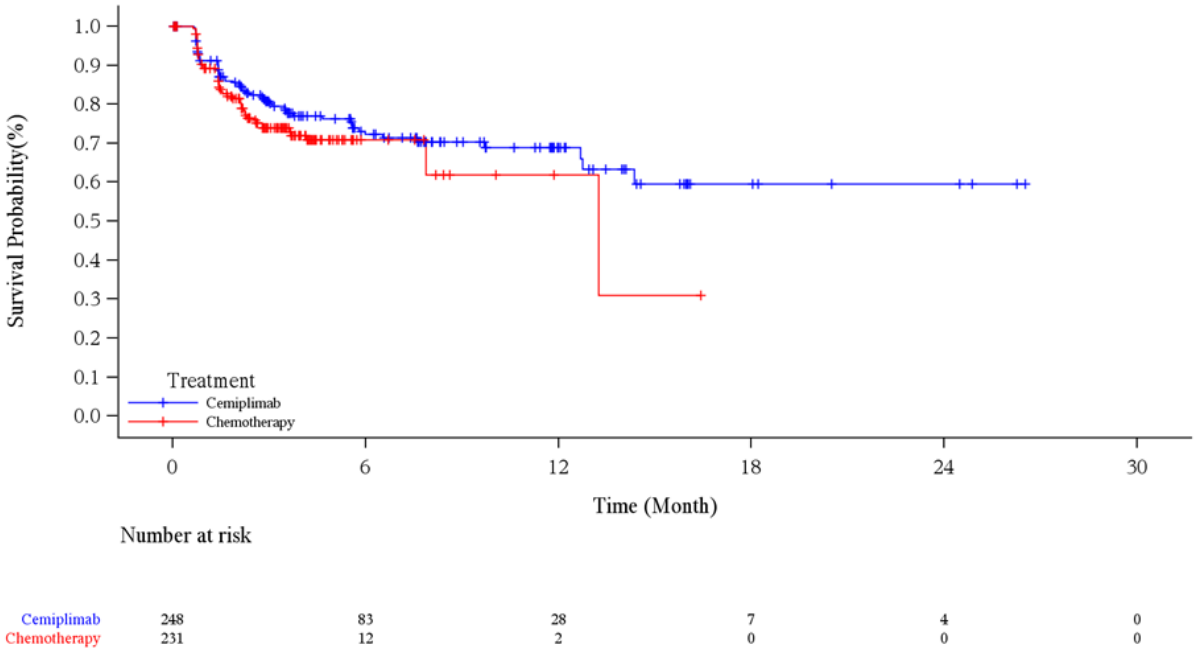


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

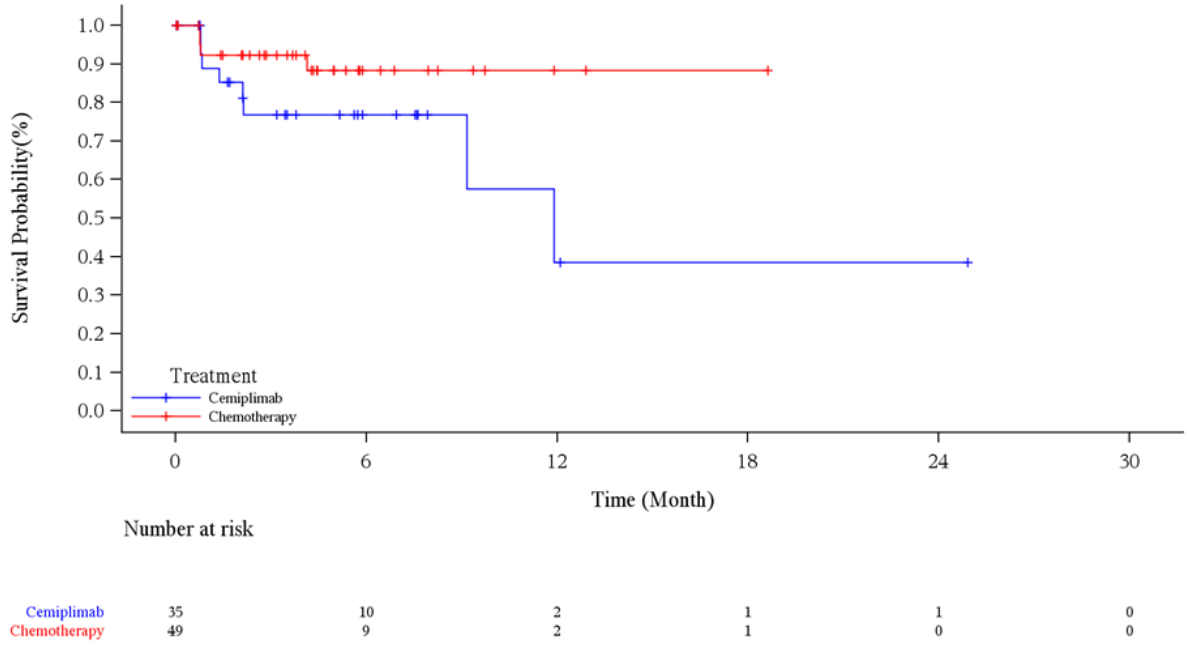


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	69/248 (27,8)	NC [14,03; NC]	63/231 (27,3)	NC [5,06; NC]	0,762 [0,537; 1,081] 0,1277	0,1141
Weiblich	15/35 (42,9)	3,09 [1,58; NC]	13/49 (26,5)	7,95 [2,76; NC]	1,537 [0,728; 3,243] 0,2597	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	51/157 (32,5)	14,03 [7,82; NC]	46/147 (31,3)	NC [3,52; NC]	0,728 [0,483; 1,098] 0,1299	0,4445
≥ 65	33/126 (26,2)	NC [8,84; NC]	30/133 (22,6)	NC [7,95; NC]	0,961 [0,583; 1,584] 0,8747	
Abstammung						
Weiß	70/243 (28,8)	NC [10,28; NC]	64/240 (26,7)	NC [NC; NC]	0,809 [0,571; 1,147] 0,2347	0,7367
Nicht weiß	14/40 (35,0)	NC [2,17; NC]	12/40 (30,0)	7,95 [1,61; NC]	0,936 [0,433; 2,026] 0,8669	
Geografische Region						
Europa	64/215 (29,8)	NC [10,28; NC]	55/216 (25,5)	NC [NC; NC]	0,866 [0,597; 1,255] 0,4471	0,0443
Asien	11/31 (35,5)	7,72 [1,45; NC]	6/29 (20,7)	NC [2,10; NC]	1,611 [0,594; 4,367] 0,3487	
Rest der Welt	9/37 (24,3)	NC [2,86; NC]	15/35 (42,9)	1,94 [0,92; 7,95]	0,383 [0,166; 0,885] 0,0248	
ECOG-PS						
0	21/77 (27,3)	NC [8,84; NC]	20/75 (26,7)	NC [NC; NC]	0,707 [0,374; 1,337] 0,2868	0,6418
1	63/206 (30,6)	NC [9,69; NC]	56/205 (27,3)	NC [5,06; NC]	0,884 [0,613; 1,274] 0,5081	
Histologie						
Plattenepithel	37/122 (30,3)	NC [8,84; NC]	31/121 (25,6)	NC [4,47; NC]	0,736 [0,447; 1,213] 0,2296	0,7386
Nicht-Plattenepithel	47/161 (29,2)	NC [7,82; NC]	45/159 (28,3)	NC [7,95; NC]	0,897 [0,593; 1,356] 0,6058	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Finanzielle Probleme" des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Geografische Region“ (p=0,0443). Der Effektschätzer in den Subgruppenausprägungen „Europa“ und „Rest der Welt“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,830; 95 %-KI [0,603; 1,142]; vgl. Tabelle 4-39). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Asien“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 % KI schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit den 95 % KI für die Subgruppenausprägungen „Europa“ und „Rest der Welt“. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-85).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Finanzielle Probleme" des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Geografische Region“ sind in Abbildung 4-169, Abbildung 4-170 und Abbildung 4-171 dargestellt.

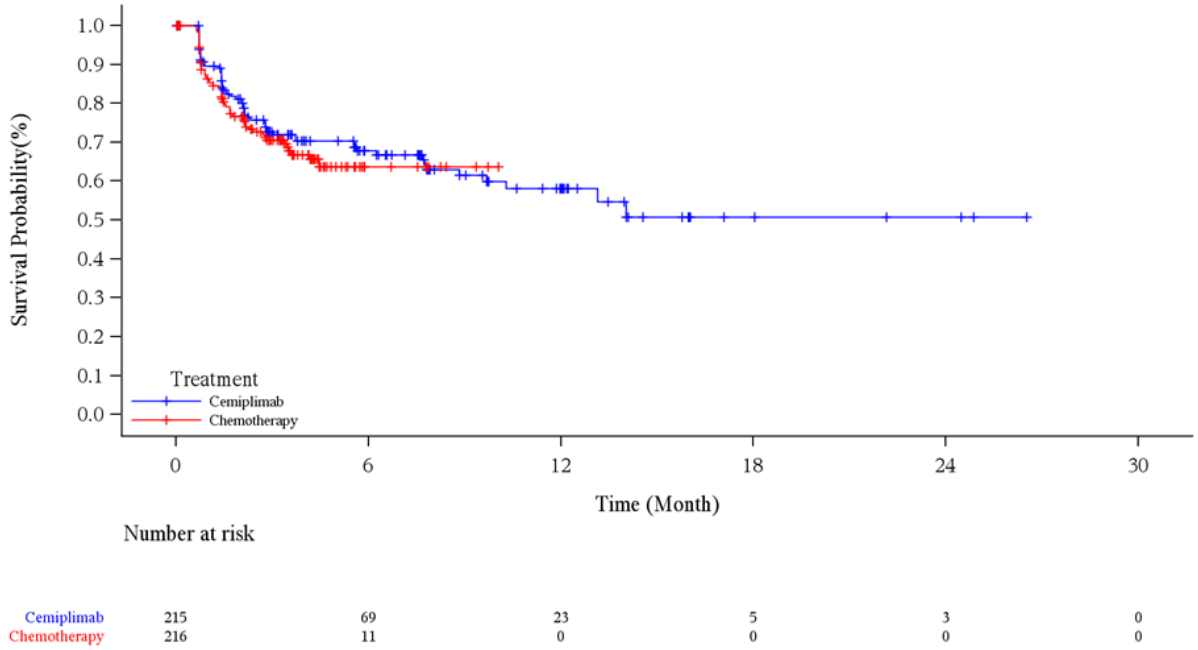


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Finanzielle Probleme“, Subgruppe Geografische Region: Europa, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non Responder Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

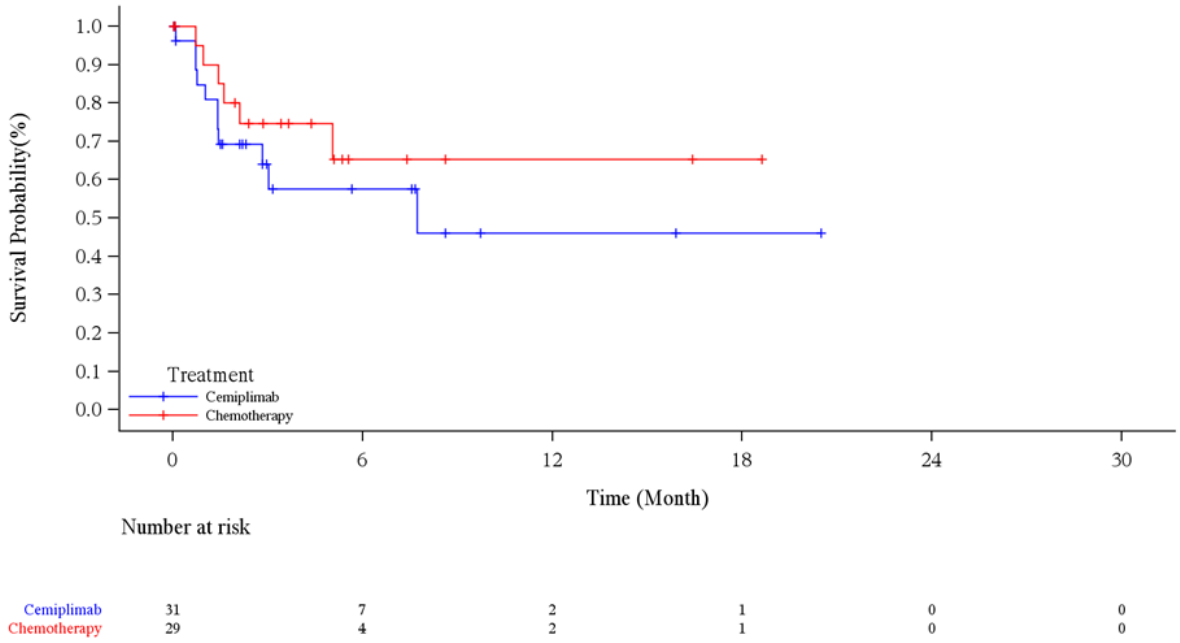


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Finanzielle Probleme“, Subgruppe Geografische Region: Asien, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

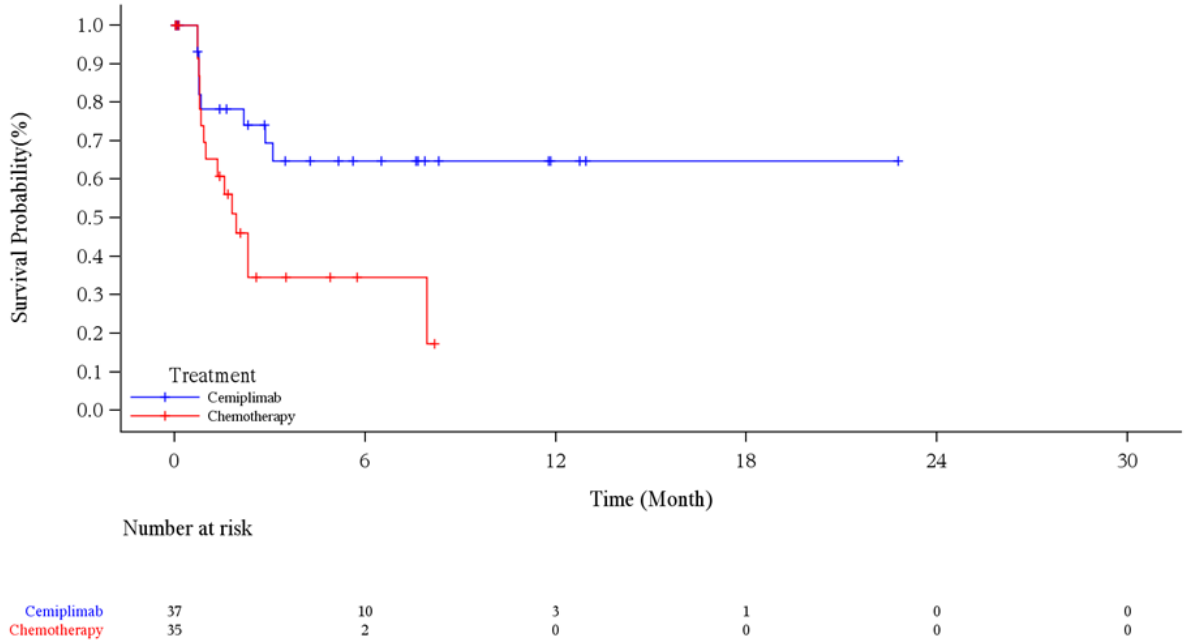


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Finanzielle Probleme“, Subgruppe Geografische Region: Rest der Welt, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	26/248 (10,5)	NC [18,23; NC]	45/231 (19,5)	NC [NC; NC]	0,411 [0,250; 0,677] 0,0005	0,8052
Weiblich	4/35 (11,4)	NC [NC; NC]	9/49 (18,4)	NC [NC; NC]	0,501 [0,154; 1,636] 0,2525	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	18/157 (11,5)	NC [18,23; NC]	35/147 (23,8)	NC [NC; NC]	0,345 [0,192; 0,621] 0,0004	0,3019
≥ 65	12/126 (9,5)	NC [NC; NC]	19/133 (14,3)	NC [NC; NC]	0,579 [0,280; 1,199] 0,1413	
Abstammung						
Weiß	26/243 (10,7)	NC [18,23; NC]	45/240 (18,8)	NC [NC; NC]	0,442 [0,269; 0,727] 0,0013	0,6836
Nicht weiß	4/40 (10,0)	NC [NC; NC]	9/40 (22,5)	NC [NC; NC]	0,335 [0,102; 1,099] 0,0713	
Geografische Region						
Europa	24/215 (11,2)	NC [18,23; NC]	42/216 (19,4)	NC [NC; NC]	0,426 [0,254; 0,716] 0,0013	0,9817
Asien	3/31 (9,7)	NC [NC; NC]	6/29 (20,7)	NC [3,48; NC]	0,396 [0,097; 1,613] 0,1961	
Rest der Welt	3/37 (8,1)	NC [NC; NC]	6/35 (17,1)	NC [NC; NC]	0,447 [0,111; 1,793] 0,2560	
ECOG-PS						
0	9/77 (11,7)	18,23 [18,23; NC]	15/75 (20,0)	NC [NC; NC]	0,409 [0,170; 0,982] 0,0454	0,7773
1	21/206 (10,2)	NC [NC; NC]	39/205 (19,0)	NC [NC; NC]	0,430 [0,251; 0,735] 0,0021	
Histologie						
Plattenepithel	14/122 (11,5)	NC [NC; NC]	19/121 (15,7)	NC [NC; NC]	0,511 [0,249; 1,050] 0,0676	0,4241
Nicht-Plattenepithel	16/161 (9,9)	NC [18,23; NC]	35/159 (22,0)	NC [NC; NC]	0,374 [0,205; 0,683] 0,0013	

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-86).

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	25/248 (10,1)	NC [20,30; NC]	26/231 (11,3)	NC [NC; NC]	0,617 [0,347; 1,096] 0,0995	0,6174
Weiblich	2/35 (5,7)	NC [NC; NC]	5/49 (10,2)	NC [NC; NC]	0,505 [0,098; 2,606] 0,4149	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	16/157 (10,2)	NC [20,30; NC]	18/147 (12,2)	NC [NC; NC]	0,622 [0,309; 1,250] 0,1825	0,6970
≥ 65	11/126 (8,7)	NC [NC; NC]	13/133 (9,8)	NC [NC; NC]	0,653 [0,288; 1,483] 0,3087	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	22/243 (9,1)	NC [20,30; NC]	25/240 (10,4)	NC [NC; NC]	0,630 [0,346; 1,148] 0,1310	0,9248
Nicht weiß	5/40 (12,5)	NC [NC; NC]	6/40 (15,0)	NC [NC; NC]	0,577 [0,174; 1,922] 0,3707	
Geografische Region						
Europa	20/215 (9,3)	NC [20,30; NC]	22/216 (10,2)	NC [NC; NC]	0,663 [0,352; 1,248] 0,2031	0,5180
Asien	5/31 (16,1)	NC [7,62; NC]	4/29 (13,8)	NC [NC; NC]	0,917 [0,242; 3,470] 0,8985	
Rest der Welt	2/37 (5,4)	NC [11,83; NC]	5/35 (14,3)	NC [3,71; NC]	0,310 [0,060; 1,616] 0,1645	
ECOG-PS						
0	10/77 (13,0)	20,30 [20,30; NC]	8/75 (10,7)	NC [NC; NC]	0,975 [0,370; 2,573] 0,9596	0,2251
1	17/206 (8,3)	NC [NC; NC]	23/205 (11,2)	NC [NC; NC]	0,512 [0,268; 0,977] 0,0424	
Histologie						
Plattenepithel	13/122 (10,7)	NC [NC; NC]	15/121 (12,4)	NC [NC; NC]	0,532 [0,241; 1,175] 0,1183	0,6969
Nicht-Plattenepithel	14/161 (8,7)	NC [20,30; NC]	16/159 (10,1)	NC [NC; NC]	0,677 [0,322; 1,422] 0,3025	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-87).

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Übelkeit / Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	8/248 (3,2)	NC [NC; NC]	35/231 (15,2)	NC [NC; NC]	0,139 [0,063; 0,309] <0,0001	0,1398
Weiblich	3/35 (8,6)	NC [11,89; NC]	7/49 (14,3)	NC [NC; NC]	0,451 [0,115; 1,770] 0,2536	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	8/157 (5,1)	NC [NC; NC]	23/147 (15,6)	NC [NC; NC]	0,183 [0,078; 0,433] 0,0001	0,4980
≥ 65	3/126 (2,4)	NC [NC; NC]	19/133 (14,3)	NC [NC; NC]	0,131 [0,038; 0,446] 0,0012	
Abstammung						
Weiß	10/243 (4,1)	NC [NC; NC]	38/240 (15,8)	NC [NC; NC]	0,160 [0,077; 0,333] <0,0001	0,9269
Nicht weiß	1/40 (2,5)	NC [NC; NC]	4/40 (10,0)	NC [NC; NC]	0,218 [0,024; 1,954] 0,1736	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geografische Region						
Europa	9/215 (4,2)	NC [NC; NC]	32/216 (14,8)	NC [NC; NC]	0,163 [0,073; 0,364] <0,0001	0,7990
Asien	1/31 (3,2)	NC [NC; NC]	3/29 (10,3)	NC [NC; NC]	0,304 [0,032; 2,925] 0,3026	
Rest der Welt	1/37 (2,7)	NC [NC; NC]	7/35 (20,0)	NC [NC; NC]	0,100 [0,012; 0,827] 0,0327	
ECOG-PS						
0	3/77 (3,9)	NC [11,89; NC]	12/75 (16,0)	NC [NC; NC]	0,165 [0,044; 0,615] 0,0073	0,9806
1	8/206 (3,9)	NC [NC; NC]	30/205 (14,6)	NC [NC; NC]	0,175 [0,079; 0,390] <0,0001	
Histologie						
Plattenepithel	5/122 (4,1)	NC [NC; NC]	17/121 (14,0)	NC [NC; NC]	0,159 [0,052; 0,483] 0,0012	0,9797
Nicht-Plattenepithel	6/161 (3,7)	NC [NC; NC]	25/159 (15,7)	NC [NC; NC]	0,177 [0,072; 0,436] 0,0002	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Übelkeit / Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-88).

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	15/248 (6,0)	NC [NC; NC]	25/231 (10,8)	NC [NC; NC]	0,434 [0,225; 0,835] 0,0124	0,5522
Weiblich	1/35 (2,9)	NC [NC; NC]	5/49 (10,2)	NC [NC; NC]	0,237 [0,028; 2,031] 0,1891	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	9/157 (5,7)	NC [NC; NC]	18/147 (12,2)	NC [NC; NC]	0,348 [0,152; 0,797] 0,0126	0,5411
≥ 65	7/126 (5,6)	NC [NC; NC]	12/133 (9,0)	NC [NC; NC]	0,542 [0,213; 1,376] 0,1973	
Abstammung						
Weiß	12/243 (4,9)	NC [NC; NC]	22/240 (9,2)	NC [NC; NC]	0,443 [0,218; 0,902] 0,0248	0,9390
Nicht weiß	4/40 (10,0)	NC [11,73; NC]	8/40 (20,0)	NC [NC; NC]	0,397 [0,119; 1,324] 0,1328	
Geografische Region						
Europa	10/215 (4,7)	NC [NC; NC]	18/216 (8,3)	NC [NC; NC]	0,448 [0,205; 0,980] 0,0443	0,9147
Asien	4/31 (12,9)	NC [11,73; NC]	7/29 (24,1)	NC [3,52; NC]	0,458 [0,134; 1,568] 0,2136	
Rest der Welt	2/37 (5,4)	NC [NC; NC]	5/35 (14,3)	NC [NC; NC]	0,315 [0,061; 1,643] 0,1705	
ECOG-PS						
0	4/77 (5,2)	NC [NC; NC]	13/75 (17,3)	NC [NC; NC]	0,244 [0,079; 0,749] 0,0137	0,1953
1	12/206 (5,8)	NC [NC; NC]	17/205 (8,3)	NC [NC; NC]	0,552 [0,260; 1,174] 0,1228	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Histologie						
Plattenepithel	7/122 (5,7)	NC [NC; NC]	14/121 (11,6)	NC [NC; NC]	0,344 [0,134; 0,883] 0,0266	0,6874
Nicht-Plattenepithel	9/161 (5,6)	NC [NC; NC]	16/159 (10,1)	NC [NC; NC]	0,483 [0,212; 1,103] 0,0842	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-89).

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	16/248 (6,5)	NC [NC; NC]	26/231 (11,3)	12,29 [12,29; NC]	0,429 [0,224; 0,821] 0,0106	0,0692
Weiblich	3/35 (8,6)	NC [NC; NC]	1/49 (2,0)	NC [NC; NC]	3,689 [0,382; 35,648] 0,2593	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	12/157 (7,6)	NC [NC; NC]	14/147 (9,5)	NC [NC; NC]	0,632 [0,287; 1,391] 0,2540	0,7162
≥ 65	7/126 (5,6)	NC [NC; NC]	13/133 (9,8)	NC [12,29; NC]	0,458 [0,181; 1,161] 0,0997	
Abstammung						
Weiß	15/243 (6,2)	NC [NC; NC]	22/240 (9,2)	NC [NC; NC]	0,570 [0,293; 1,108] 0,0975	0,8611
Nicht weiß	4/40 (10,0)	17,91 [17,91; NC]	5/40 (12,5)	NC [12,29; NC]	0,572 [0,153; 2,145] 0,4077	
Geografische Region						
Europa	14/215 (6,5)	NC [NC; NC]	22/216 (10,2)	NC [NC; NC]	0,523 [0,265; 1,033] 0,0621	0,8026
Asien	4/31 (12,9)	17,91 [17,91; NC]	4/29 (13,8)	NC [12,29; NC]	0,737 [0,183; 2,961] 0,6668	
Rest der Welt	1/37 (2,7)	NC [NC; NC]	1/35 (2,9)	NC [NC; NC]	0,853 [0,053; 13,755] 0,9106	
ECOG-PS						
0	4/77 (5,2)	NC [NC; NC]	8/75 (10,7)	NC [NC; NC]	0,469 [0,141; 1,556] 0,2158	0,6521
1	15/206 (7,3)	NC [NC; NC]	19/205 (9,3)	NC [12,29; NC]	0,564 [0,280; 1,136] 0,1089	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Histologie						
Plattenepithel	9/122 (7,4)	NC [NC; NC]	14/121 (11,6)	NC [NC; NC]	0,413 [0,170; 1,003] 0,0508	0,5708
Nicht-Plattenepithel	10/161 (6,2)	NC [17,91; NC]	13/159 (8,2)	NC [12,29; NC]	0,641 [0,275; 1,494] 0,3025	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-90).

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	13/248 (5,2)	NC [NC; NC]	32/231 (13,9)	10,22 [7,92; NC]	0,245 [0,124; 0,481] <0,0001	0,1355
Weiblich	3/35 (8,6)	NC [NC; NC]	4/49 (8,2)	NC [NC; NC]	0,913 [0,203; 4,100] 0,9052	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	8/157 (5,1)	NC [NC; NC]	21/147 (14,3)	NC [NC; NC]	0,234 [0,100; 0,543] 0,0007	0,2827
≥ 65	8/126 (6,3)	NC [NC; NC]	15/133 (11,3)	10,22 [7,92; NC]	0,414 [0,172; 0,996] 0,0491	
Abstammung						
Weiß	15/243 (6,2)	NC [NC; NC]	24/240 (10,0)	NC [NC; NC]	0,445 [0,230; 0,864] 0,0168	0,0635
Nicht weiß	1/40 (2,5)	NC [NC; NC]	12/40 (30,0)	10,22 [2,37; NC]	0,060 [0,008; 0,464] 0,0070	
Geografische Region						
Europa	13/215 (6,0)	NC [NC; NC]	24/216 (11,1)	NC [NC; NC]	0,367 [0,183; 0,737] 0,0048	0,2089
Asien	1/31 (3,2)	NC [NC; NC]	10/29 (34,5)	7,92 [2,37; NC]	0,075 [0,010; 0,584] 0,0134	
Rest der Welt	2/37 (5,4)	NC [NC; NC]	2/35 (5,7)	NC [NC; NC]	0,949 [0,134; 6,739] 0,9579	
ECOG-PS						
0	7/77 (9,1)	NC [NC; NC]	6/75 (8,0)	NC [NC; NC]	0,965 [0,321; 2,903] 0,9499	0,0297
1	9/206 (4,4)	NC [NC; NC]	30/205 (14,6)	NC [10,22; NC]	0,189 [0,088; 0,409] < 0,0001	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Histologie						
Plattenepithel	8/122 (6,6)	NC [NC; NC]	13/121 (10,7)	NC [NC; NC]	0,381 [0,148; 0,977] 0,0446	0,5422
Nicht-Plattenepithel	8/161 (5,0)	NC [NC; NC]	23/159 (14,5)	NC [10,22; NC]	0,259 [0,115; 0,586] 0,0012	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „ECOG-PS“ (p=0,0297). Der Effektschätzer in beiden Subgruppenausprägungen ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,302; 95 %-KI [0,163; 0,558]; vgl. Tabelle 4-40). Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-91).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „ECOG-PS“ sind in Abbildung 4-172 und Abbildung 4-173 dargestellt.

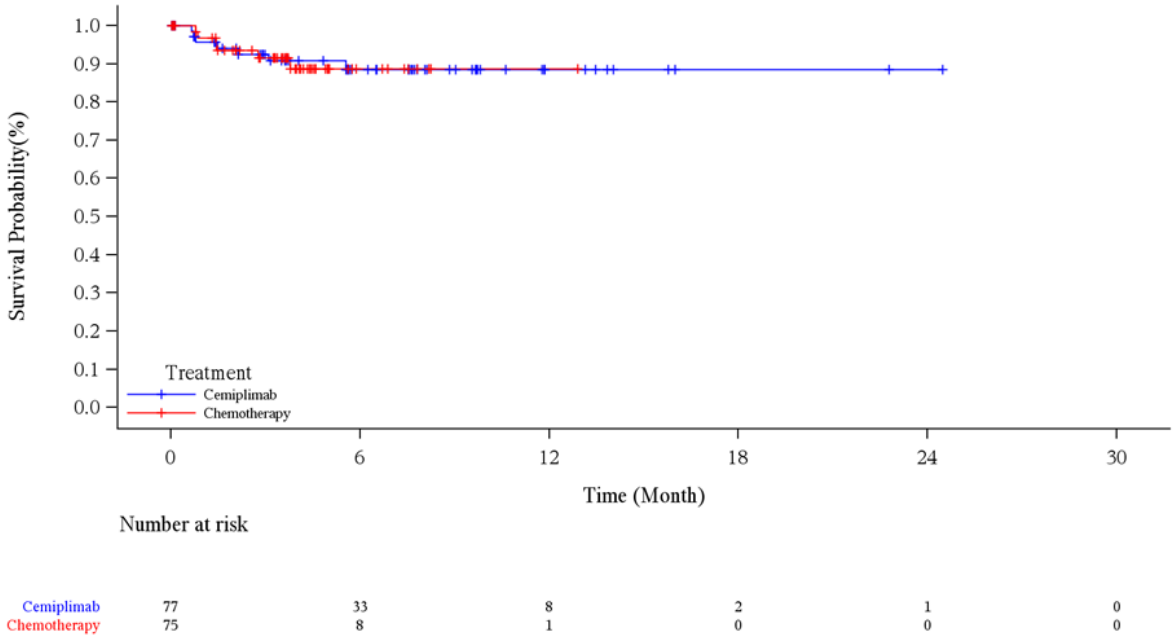


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Appetitverlust“, Subgruppe ECOG-PS: 0, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

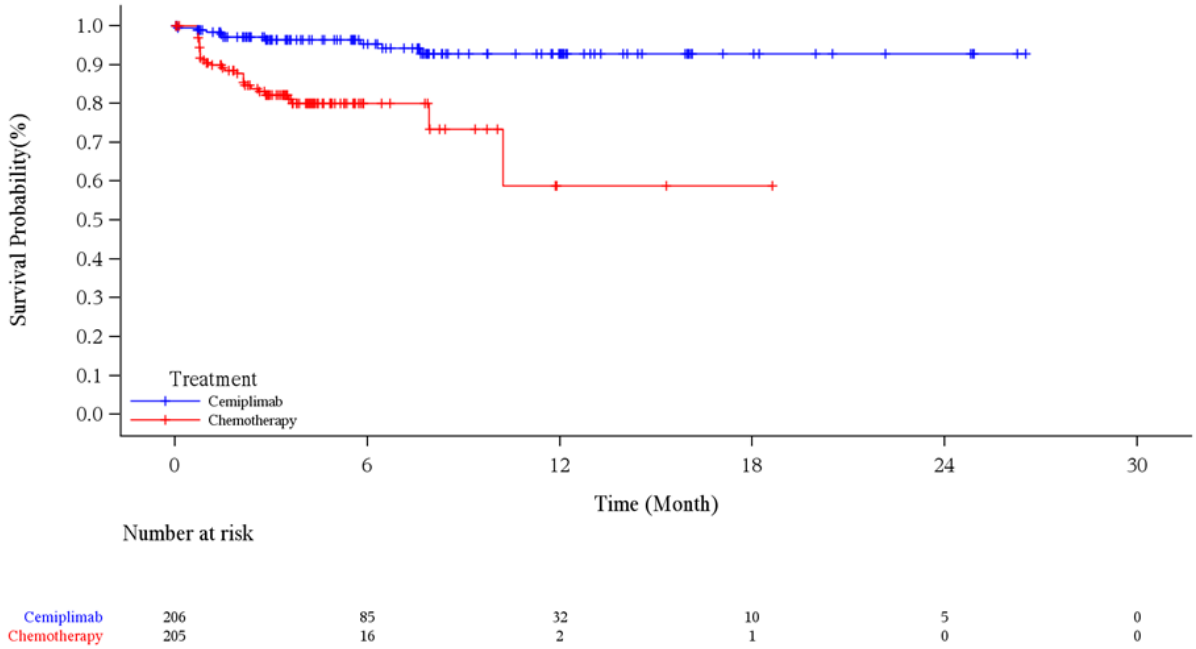


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Appetitverlust“, Subgruppe ECOG-PS: 1, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	13/248 (5,2)	NC [NC; NC]	24/231 (10,4)	NC [6,24; NC]	0,290 [0,142; 0,594] 0,0007	0,9845
Weiblich	0/35 (0,0)	NC [NC; NC]	6/49 (12,2)	NC [7,62; NC]	NC[d]	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	6/157 (3,8)	NC [NC; NC]	14/147 (9,5)	NC [6,24; NC]	0,187 [0,066; 0,533] 0,0017	0,6523
≥ 65	7/126 (5,6)	NC [NC; NC]	16/133 (12,0)	NC [7,62; NC]	0,333 [0,135; 0,821] 0,0170	
Abstammung						
Weiß	11/243 (4,5)	NC [NC; NC]	18/240 (7,5)	NC [NC; NC]	0,397 [0,182; 0,870] 0,0210	0,0974
Nicht weiß	2/40 (5,0)	NC [11,73; NC]	12/40 (30,0)	6,01 [2,76; NC]	0,101 [0,022; 0,455] 0,0028	
Geografische Region						
Europa	10/215 (4,7)	NC [NC; NC]	12/216 (5,6)	NC [NC; NC]	0,501 [0,206; 1,215] 0,1264	0,0898
Asien	2/31 (6,5)	NC [11,73; NC]	10/29 (34,5)	6,01 [2,76; NC]	0,132 [0,029; 0,606] 0,0092	
Rest der Welt	1/37 (2,7)	NC [NC; NC]	8/35 (22,9)	NC [2,43; NC]	0,099 [0,012; 0,797] 0,0298	
ECOG-PS						
0	5/77 (6,5)	NC [NC; NC]	9/75 (12,0)	NC [6,01; NC]	0,446 [0,147; 1,350] 0,1530	0,4834
1	8/206 (3,9)	NC [NC; NC]	21/205 (10,2)	NC [7,62; NC]	0,199 [0,084; 0,469] 0,0002	
Histologie						
Plattenepithel	5/122 (4,1)	NC [NC; NC]	11/121 (9,1)	NC [NC; NC]	0,309 [0,101; 0,947] 0,0398	0,8503
Nicht-Plattenepithel	8/161 (5,0)	NC [NC; NC]	19/159 (11,9)	NC [NC; NC]	0,269 [0,116; 0,626] 0,0023	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren d: HR und p-Wert nicht interpretierbar. CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-92).

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	2/248 (0,8)	NC [NC; NC]	6/231 (2,6)	NC [NC; NC]	0,148 [0,027; 0,803] 0,0268	0,9913
Weiblich	1/35 (2,9)	NC [NC; NC]	0/49 (0,0)	NC [NC; NC]	NC[d]	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	2/157 (1,3)	NC [NC; NC]	2/147 (1,4)	NC [NC; NC]	0,544 [0,069; 4,292] 0,5633	0,5295
≥ 65	1/126 (0,8)	NC [NC; NC]	4/133 (3,0)	NC [NC; NC]	0,187 [0,020; 1,745] 0,1411	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	2/243 (0,8)	NC [NC; NC]	5/240 (2,1)	NC [NC; NC]	0,258 [0,046; 1,430] 0,1210	0,5472
Nicht weiß	1/40 (2,5)	NC [NC; NC]	1/40 (2,5)	NC [NC; NC]	0,473 [0,029; 7,810] 0,6010	
Geografische Region						
Europa	2/215 (0,9)	NC [NC; NC]	4/216 (1,9)	NC [NC; NC]	0,315 [0,052; 1,895] 0,2072	0,8949
Asien	1/31 (3,2)	NC [NC; NC]	1/29 (3,4)	NC [NC; NC]	0,462 [0,027; 7,798] 0,5926	
Rest der Welt	0/37 (0,0)	NC [NC; NC]	1/35 (2,9)	NC [NC; NC]	0,000 [0,000; NC] 0,9984	
ECOG-PS						
0	1/77 (1,3)	NC [NC; NC]	2/75 (2,7)	NC [NC; NC]	0,424 [0,038; 4,687] 0,4840	0,9555
1	2/206 (1,0)	NC [NC; NC]	4/205 (2,0)	NC [NC; NC]	0,253 [0,042; 1,503] 0,1305	
Histologie						
Plattenepithel	1/122 (0,8)	NC [NC; NC]	3/121 (2,5)	NC [NC; NC]	0,085 [0,005; 1,487] 0,0914	0,5183
Nicht-Plattenepithel	2/161 (1,2)	NC [NC; NC]	3/159 (1,9)	NC [NC; NC]	0,513 [0,084; 3,146] 0,4706	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

d: HR und p-Wert nicht interpretierbar.

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-93).

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	24/248 (9,7)	NC [NC; NC]	21/231 (9,1)	NC [NC; NC]	0,860 [0,475; 1,558] 0,6194	0,7146
Weiblich	4/35 (11,4)	NC [NC; NC]	4/49 (8,2)	NC [NC; NC]	1,034 [0,255; 4,189] 0,9622	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	15/157 (9,6)	NC [NC; NC]	12/147 (8,2)	NC [NC; NC]	0,915 [0,422; 1,984] 0,8225	0,9757
≥ 65	13/126 (10,3)	NC [NC; NC]	13/133 (9,8)	NC [NC; NC]	0,886 [0,409; 1,919] 0,7586	
Abstammung						
Weiß	23/243 (9,5)	NC [NC; NC]	21/240 (8,8)	NC [NC; NC]	0,845 [0,462; 1,545] 0,5849	0,8585
Nicht weiß	5/40 (12,5)	NC [NC; NC]	4/40 (10,0)	NC [NC; NC]	1,016 [0,273; 3,786] 0,9808	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geografische Region						
Europa	21/215 (9,8)	NC [NC; NC]	20/216 (9,3)	NC [NC; NC]	0,811 [0,433; 1,520] 0,5136	0,3897
Asien	4/31 (12,9)	NC [NC; NC]	1/29 (3,4)	NC [NC; NC]	3,481 [0,387; 31,273] 0,2655	
Rest der Welt	3/37 (8,1)	NC [NC; NC]	4/35 (11,4)	NC [NC; NC]	0,542 [0,120; 2,444] 0,4258	
ECOG-PS						
0	5/77 (6,5)	NC [NC; NC]	10/75 (13,3)	NC [NC; NC]	0,412 [0,141; 1,207] 0,1058	0,0609
1	23/206 (11,2)	NC [NC; NC]	15/205 (7,3)	NC [NC; NC]	1,209 [0,625; 2,337] 0,5731	
Histologie						
Plattenepithel	12/122 (9,8)	NC [NC; NC]	11/121 (9,1)	NC [NC; NC]	0,659 [0,275; 1,576] 0,3487	0,6738
Nicht-Plattenepithel	16/161 (9,9)	NC [NC; NC]	14/159 (8,8)	NC [NC; NC]	1,032 [0,503; 2,116] 0,9322	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-94).

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	154/248 (62,1)	1,45 [1,41; 1,68]	109/231 (47,2)	2,10 [1,51; 2,33]	1,197 [0,933; 1,533] 0,1572	0,2893
Weiblich	21/35 (60,0)	0,89 [0,72; 1,45]	22/49 (44,9)	1,74 [0,82; 3,09]	1,695 [0,926; 3,104] 0,0874	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	101/157 (64,3)	1,45 [1,18; 1,68]	64/147 (43,5)	2,30 [1,54; 2,86]	1,319 (0,958; 1,817] 0,0900	0,6754
≥ 65	74/126 (58,7)	1,45 [1,38; 1,54]	67/133 (50,4)	1,68 [1,41; 2,17]	1,192 [0,856; 1,660] 0,2986	
Abstammung						
Weiß	147/243 (60,5)	1,45 [1,38; 1,51]	111/240 (46,3)	1,74 [1,45; 2,30]	1,253 [0,976; 1,608] 0,0767	0,8377
Nicht weiß	28/40 (70,0)	1,48 [0,89; 2,37]	20/40 (50,0)	2,43 [1,74; 3,91]	1,273 [0,711; 2,279] 0,4170	
Geografische Region						
Europa	133/215 (61,9)	1,45 [1,38; 1,48]	101/216 (46,8)	2,07 [1,45; 2,30]	1,204 [0,925; 1,567] 0,1675	0,6631
Asien	22/31 (71,0)	1,68 [0,89; 2,37]	15/29 (51,7)	2,76 [1,41; 4,14]	1,237 [0,635; 2,409] 0,5325	
Rest der Welt	20/37 (54,1)	1,45 [0,76; 1,68]	15/35 (42,9)	2,17 [0,89; NC]	1,646 [0,840; 3,226] 0,1462	
ECOG-PS						
0	40/77 (5,9)	1,41 [0,79; 2,14]	29/75 (38,7)	2,33 [1,45; 4,14]	1,508 [0,926; 2,455] 0,0990	0,3557
1	135/206 (65,5)	1,45 [1,41; 1,54]	102/205 (49,8)	2,10 [1,48; 2,30]	1,172 [0,903; 1,520] 0,2331	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktionstest[c]
Histologie						
Plattenepithel	78/122 (63,9)	1,51 [1,45; 2,30]	63/121 (52,1)	1,61 [1,15; 2,30]	0,904 [0,643; 1,271] 0,5605	0,0170
Nicht-Plattenepithel	97/161 (60,2)	1,41 [0,82; 1,45]	68/159 (42,8)	2,20 [1,64; 2,86]	1,621 [1,185; 2,217] 0,0025	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Erschöpfung / Fatigue" des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Histologie“ (p=0,0170). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Nicht-Plattenepithel“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,255; 95 %-KI [0,996; 1,581]; vgl. Tabelle 4-41). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Plattenepithel“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 % KI schließt die 1 nicht mit ein. Die 95 % KI von beiden Subgruppenausprägungen überschneiden sich. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-95).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Erschöpfung / Fatigue" des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Histologie“ sind in Abbildung 4-174 und Abbildung 4-175 dargestellt.

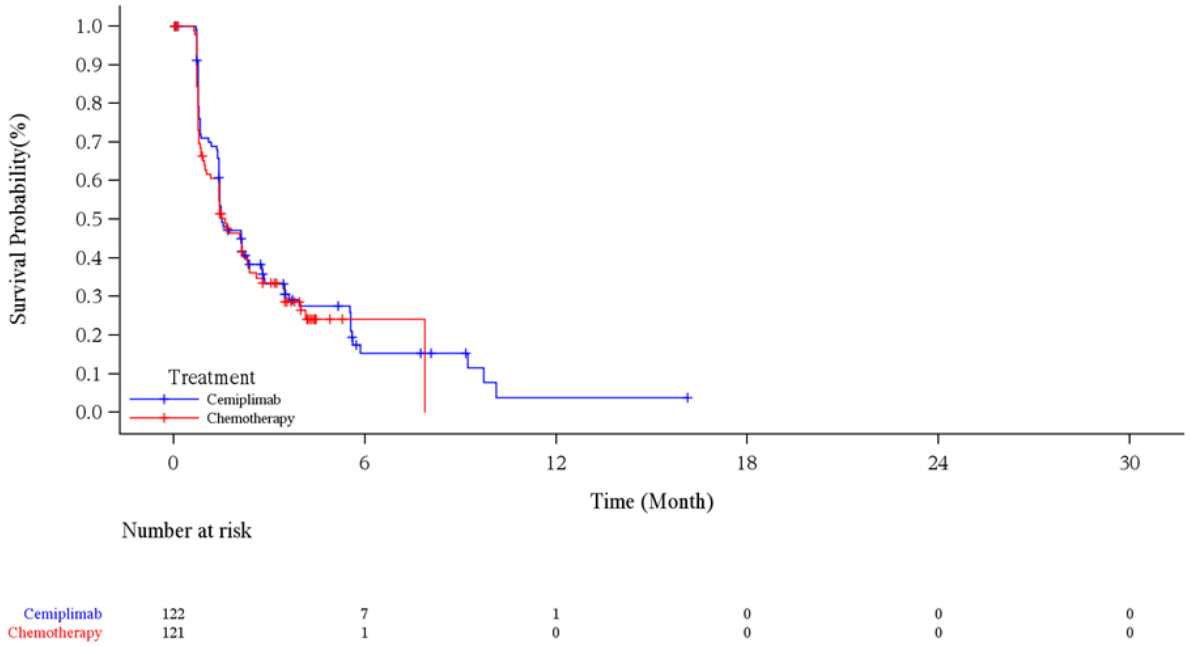


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe Histologie: Plattenepithel , aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

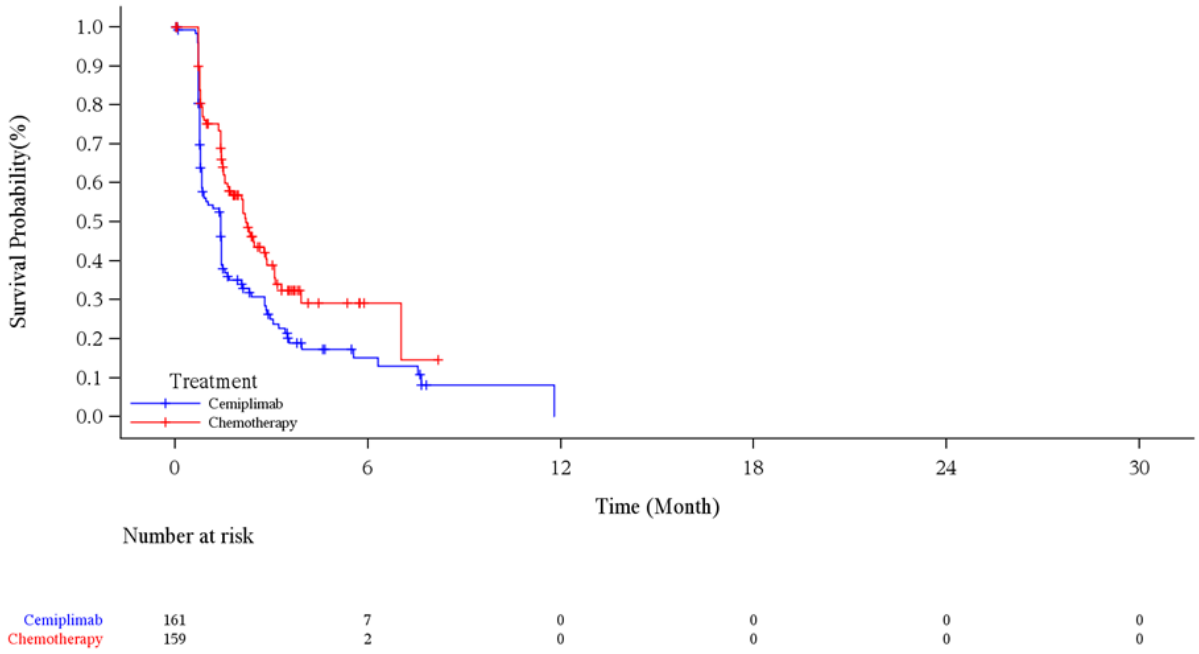


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe Histologie: Nicht-Plattenepithel , aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	134/248 (54,0)	0,89 [0,82; 1,41]	98/231 (42,4)	0,95 [0,79; 1,48]	1,142 [0,878; 1,484] 0,3218	0,7444
Weiblich	19/35 (54,3)	1,18 [0,76; 1,41]	25/49 (51,0)	1,18 [0,82; 1,64]	1,375 [0,740; 2,555] 0,3133	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	89/157 (56,7)	0,89 [0,79; 1,41]	66/147 (44,9)	1,05 [0,85; 1,64]	1,319 [0,956; 1,819] 0,0914	0,2688
≥ 65	64/126 (50,8)	1,35 [0,82; 1,41]	57/133 (42,9)	0,85 [0,79; 1,45]	0,975 [0,682; 1,395] 0,8909	
Abstammung						
Weiß	130/243 (53,5)	0,89 [0,79; 1,41]	102/240 (42,5)	0,95 [0,82; 1,45]	1,127 [0,868; 1,463] 0,3711	0,7662
Nicht weiß	23/40 (57,5)	1,18 [0,79; 1,48]	21/40 (52,5)	1,38 [0,79; 2,14]	1,184 [0,648; 2,163] 0,5825	
Geografische Region						
Europa	114/215 (53,0)	0,89 [0,79; 1,41]	89/216 (41,2)	0,95 [0,79; 1,45]	1,108 0,838; 1,466] 0,4705	0,8763
Asien	17/31 (54,8)	1,36 [0,82; 1,48]	16/29 (55,2)	1,40 [0,79; 1,91]	1,189 [0,592; 2,388] 0,6266	
Rest der Welt	22/37 (59,5)	0,82 [0,76; 1,48]	18/35 (51,4)	1,15 [0,79; 2,56]	1,432 [0,763; 2,686] 0,2634	
ECOG-PS						
0	36/77 (46,8)	1,35 [0,76; 1,41]	22/75 (29,3)	1,43 [0,79; 2,99)	1,402 [0,823; 2,389] 0,2141	0,4572
1	117/206 (56,8)	0,89 [0,79; 1,41]	101/205 (49,3)	0,95 [0,82; 1,45]	1,099 [0,840; 1,437] 0,4919	
Histologie						
Plattenepithel	67/122 (54,9)	0,82 [0,76; 1,38]	49/121 (0,99)	0,99 [0,85; 1,45]	1,129 [0,777; 1,641] 0,5241	0,8778
Nicht-Plattenepithel	86/161 (53,4)	1,18 [0,82; 1,41]	74/159 (46,5)	0,99 [0,79; 1,61]	1,211 [0,886; 1,654] 0,2295	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Schmerz" des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-96).

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Übelkeit / Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	35/248 (14,1)	0,79 [0,76; 1,45]	28/231 (12,1)	1,41 [0,79; 2,46]	1,447 [0,873; 2,398] 0,1514	0,8038
Weiblich	12/35 (34,3)	1,15 [0,72; 2,20]	12/49 (24,5)	1,58 [0,79; 3,09]	1,530 [0,684; 3,420] 0,3002	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	28/157 (17,8)	0,79 [0,76; 1,51]	23/147 (15,6)	1,64 [0,79; 3,09]	1,715 [0,987; 2,982] 0,0558	0,3374
≥ 65	19/126 (15,1)	0,79 [0,76; 1,45]	17/133 (12,8)	1,38 [0,79; 1,58]	1,186 [0,603; 2,322] 0,6215	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	37/243 (15,2)	0,79 [0,76; 1,45]	33/240 (13,8)	1,35 [0,82; 2,14]	1,406 [0,878; 2,253] 0,1563	0,6977
Nicht weiß	10/40 (25,0)	1,13 [0,72; 2,14]	7/40 (17,5)	2,14 [0,76; NC]	1,838 [0,678; 4,983] 0,2315	
Geografische Region						
Europa	29/215 (13,5)	0,76 [0,76; 1,45]	28/216 (13,0)	1,05 [0,79; 2,46]	1,422 [0,843; 2,397] 0,1870	0,4592
Asien	7/31 (22,6)	0,89 [0,72; 1,48]	3/29 (10,3)	NC [0,69; NC]	3,154 [0,780; 12,760] 0,1072	
Rest der Welt	11/37 (29,7)	1,45 [0,76; 2,27]	9/35 (25,7)	1,41 [0,79; 2,14]	0,711 [0,263; 1,919] 0,5002	
ECOG-PS						
0	11/77 (14,3)	1,10 [0,72; 2,20]	5/75 (6,7)	1,58 [0,69; NC]	1,260 [0,428; 3,708] 0,6753	0,9614
1	36/206 (17,5)	0,79 [0,76; 1,45]	35/205 (17,1)	1,41 [0,92; 2,14]	1,482 [0,924; 2,375] 0,1024	
Histologie						
Plattenepithel	19/122 (15,6)	0,76 [0,76; 1,38]	15/121 (12,4)	0,92 [0,79; 1,51]	1,276 [0,641; 2,542] 0,4873	0,5999
Nicht-Plattenepithel	28/161 (17,4)	1,45 [0,76; 2,00]	25/159 (15,7)	1,64 [0,92; 2,63]	1,586 [0,917; 2,741] 0,0989	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Übelkeit / Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-97).

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	94/248 (37,9)	2,10 [1,48; 2,27]	78/231 (33,8)	2,14 [1,54; 3,09]	1,021 [0,755; 1,380] 0,8927	0,4062
Weiblich	18/35 (51,4)	1,45 [0,72; 2,10]	16/49 (32,7)	0,82 [0,76; 1,58]	0,714 [0,355; 1,437] 0,3454	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	63/157 (40,1)	1,51 [0,89; 2,17]	50/147 (34,0)	1,58 [0,95; 2,14]	0,956 [0,657; 1,391] 0,8146	0,7455
≥ 65	49/126 (38,9)	2,10 [1,45; 2,83]	44/133 (33,1)	2,23 [1,51; 3,48]	1,052 [0,697; 1,587] 08097	
Abstammung						
Weiß	94/243 (38,7)	2,07 [1,45; 2,17]	83/240 (34,6)	2,07 [1,41; 2,23]	0,932 [0,692; 1,256] 0,6446	0,4484
Nicht weiß	18/40 (45,0)	1,49 [0,79; 2,79]	11/40 (27,5)	2,23 [0,79; 6,70]	1,340 [0,625; 2,872] 0,4519	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geografische Region						
Europa	86/215 (40,0)	2,07 [1,45; 2,17]	78/216 (36,1)	2,10 [1,45; 2,46]	0,949 [0,696; 1,294] 0,7417	0,9475
Asien	13/31 (41,9)	1,51 [0,79; 2,89]	8/29 (27,6)	1,51 [0,72; 6,70]	1,084 [0,448; 2,621] 0,8584	
Rest der Welt	13/37 (35,1)	2,17 [0,76; 2,83]	8/35 (22,9)	1,41 [0,79; NC]	1,129 [0,459; 2,781] 0,7914	
ECOG-PS						
0	26/77 (33,8)	1,48 [1,38; 2,83]	22/75 (29,3)	1,61 [0,89; 2,92]	0,965 [0,539; 1,726] 0,9033	0,8921
1	86/206 (41,7)	2,07 [1,45; 2,17]	72/205 (35,1)	2,07 [1,41; 3,48]	0,986 [0,719; 1,351] 0,9279	
Histologie						
Plattenepithel	59/122 (48,4)	1,58 [1,45; 2,17]	42/121 (34,7)	2,10 [0,95; 3,22]	1,136 [0,761; 1,695] 0,5319	0,3824
Nicht-Plattenepithel	53/161 (32,9)	2,10 [1,41; 2,27]	52/159 (32,7)	1,94 [1,41; 2,46]	0,868 [0,592; 1,275] 0,4710	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-98).

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	87/248 (35,1)	1,45 [0,95; 1,71]	77/231 (33,3)	1,61 [1,41; 2,14]	1,064 [0,779; 1,452] 0,6981	0,4577
Weiblich	11/35 (31,4)	1,41 [0,72; 3,48]	15/49 (30,6)	0,82 [0,76; 1,41]	0,680 [0,302; 1,528] 0,3501	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	50/157 (31,8)	1,41 [1,18; 1,68]	44/147 (29,9)	2,07 [1,05; 2,14]	1,217 [0,804; 1,843] 0,3532	0,1611
≥ 65	48/126 (38,1)	1,45 [0,82; 2,10]	48/133 (36,1)	1,41 [0,82; 1,58]	0,837 [0,558; 1,256] 0,3910	
Abstammung						
Weiß	80/243 (32,9)	1,45 [1,18; 1,71]	78/240 (32,5)	1,41 [0,85; 2,07]	0,914 [0,664; 1,258] 0,5818	0,2383
Nicht weiß	18/40 (45,0)	1,41 [0,76; 2,37]	14/40 (35,0)	1,84 [0,79; 2,79]	1,496 [0,743; 3,015] 0,2595	
Geografische Region						
Europa	66/215 (30,7)	1,45 [1,41; 2,10]	71/216 (32,9)	1,41 [0,85; 2,10]	0,865 [0,613; 1,220] 0,4080	0,3926
Asien	14/31 (45,2)	1,51 [0,76; 2,37]	11/29 (37,9)	2,14 [0,79; 2,79]	1,452 [0,656; 3,214] 0,3577	
Rest der Welt	18/37 (48,6)	0,89 [0,76; 1,48]	10/35 (28,6)	1,23 [0,72; 2,46]	1,362 [0,616; 3,009] 0,4456	
ECOG-PS						
0	26/77 (33,8)	1,41 [0,76; 2,10]	22/75 (29,3)	141 [0,79; 2,46]	1,181 [0,668; 2,089] 0,5676	0,6662
1	72/206 (35,0)	1,45 [0,95; 1,71]	70/205 (34,1)	1,51 [0,99; 2,14]	0,964 [0,689; 1,348] 0,8285	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Histologie						
Plattenepithel	43/122 (35,2)	2,07 [1,38; 2,43]	43/121 (35,3)	1,43 (0,79; 2,14]	0,769 [0,498; 1,186] 0,2348	0,1281
Nicht-Plattenepithel	55/161 (34,2)	1,41 [0,82; 1,48]	49/159 (30,8)	1,51 [1,05; 2,14]	1,296 [0,877; 1,916] 0,1937	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-99).

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	85/248 (34,3)	1,41 [0,82; 1,45]	65/231 (28,1)	1,64 [1,02; 2,46]	1,364 [0,984; 1,891] 0,0623	0,1377

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Weiblich	14/35 (40,0)	1,41 [0,72; 1,58]	14/49 (28,6)	0,82 [0,76; 1,45]	0,793 [0,371; 1,695] 0,5495	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	56/157 (35,7)	0,82 [0,76; 1,41]	36/147 (24,5)	1,45 [0,85; 2,96]	1,452 [0,949; 2,222] 0,0859	0,3223
≥ 65	43/126 (34,1)	1,45 [0,85; 1,48]	43/133 (32,3)	1,51 [0,85; 2,23]	1,112 [0,726; 1,703] 0,6266	
Abstammung						
Weiß	79/243 (32,5)	1,41 [0,82; 1,45]	65/240 (27,1)	1,45 [0,85; 2,14]	1,282 [0,921; 1,785] 0,1402	0,9717
Nicht weiß	20/40 (50,0)	1,41 [0,76; 1,68]	14/40 (35,0)	1,74 [0,76; 3,19]	1,225 [0,599; 2,504] 0,5783	
Geografische Region						
Europa	68/215 (31,6)	0,89 [0,79; 1,45]	60/216 (27,8)	1,45 [0,85; 2,23]	1,390 [0,978; 1,973] 0,0660	0,5221
Asien	15/31 (48,4)	1,51 [0,76; 2,79]	10/29 (34,5)	2,17 [0,76; 4,11]	1,239 [0,529; 2,906] 0,6217	
Rest der Welt	16/37 (43,2)	1,45 [0,76; 2,33]	9/35 (25,7)	1,22 [0,72; 2,79]	0,803 [0,344; 1,875] 0,6118	
ECOG-PS						
0	24/77 (31,2)	1,41 [0,76; 1,45]	17/75 (22,7)	1,74 [0,85; 2,73]	1,591 [0,844; 2,997] 0,1510	0,6373
1	75/206 (36,4)	1,41 [0,82; 1,48]	62/205 (30,2)	1,45 [0,85; 2,14]	1,198 [0,852; 1,685] 0,2987	
Histologie						
Plattenepithel	46/122 (37,7)	0,82 [0,76; 1,45]	36/121 (29,8)	1,22 [0,82; 2,10]	1,346 [0,863; 2,099] 0,1895	0,7281
Nicht-Plattenepithel	53/161 (32,9)	1,45 [0,85; 1,51]	43/159 (27,0)	1,64 [0,99; 2,73]	1,229 [0,819; 1,845] 0,3192	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktionstest[c]
Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx) c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-100).

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktionstest[c]
Geschlecht						
Männlich	46/248 (18,5)	0,85 [0,76; 2,10]	47/231 (20,3)	1,41 [0,79; 1,54]	0,972 [0,644; 1,468] 0,8931	0,8024
Weiblich	8/35 (22,9)	1,38 [0,72; 1,54]	8/49 (16,3)	1,45 [0,72; 3,25]	1,241 [0,455; 3,384] 0,6730	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	27/157 (17,2)	0,85 [0,76; 1,64]	23/147 (15,6)	1,45 [0,92; 1,87]	1,277 [0,723; 2,255] 0,3989	0,1629

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
≥ 65	27/126 (21,4)	1,45 [0,76; 2,10]	32/133 (24,1)	0,99 [0,76; 1,61]	0,818 [0,487; 1,374] 0,4478	
Abstammung						
Weiß	42/243 (17,3)	1,38 [0,79; 1,64]	47/240 (19,6)	1,41 [0,76; 1,51]	1,003 [0,659; 1,526] 0,9894	0,7626
Nicht weiß	12/40 (30,0)	1,15 [0,72; 7,66]	8/40 (20,0)	2,43 [0,82, NC]	1,137 [0,443; 2,915] 0,7892	
Geografische Region						
Europa	31/215 (14,4)	1,51 [0,76; 2,10]	43/216 (19,9)	1,35 [0,76; 1,45]	0,868 [0,544; 1,386] 0,5542	0,3991
Asien	9/31 (29,0)	1,51 [0,72; 7,66]	5/29 (17,2)	2,10 [0,79; 2,73]	1,145 [0,357; 3,675] 0,8197	
Rest der Welt	14/37 (37,8)	0,82 [0,76; 1,45]	7/35 (20,0)	2,43 [0,72; 3,25]	1,751 [0,699; 4,391] 0,2320	
ECOG-PS						
0	11/77 (14,3)	1,10 [0,72; 2,14]	8/75 (10,7)	1,94 [0,76; NC]	1,563 [0,615; 3,973] 0,3480	0,3145
1	43/206 (20,9)	1,41 [0,79; 2,10]	47/205 (22,9)	1,41 [0,79; 1,54]	0,904 [0,595; 1,373] 0,6368	
Histologie						
Plattenepithel	21/122 (17,2)	1,18 [0,76; 2,14]	27/121 (22,3)	1,35 [0,76; 1,45]	0,697 [0,379; 1,283] 0,2466	0,0602
Nicht-Plattenepithel	33/161 (20,5)	1,45 [0,76; 2,10]	28/159 (17,6)	1,64 [0,79; 2,63]	1,323 [0,795; 2,201] 0,2817	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-101).

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	32/248 (12,9)	0,76 [0,72; 0,82]	18/231 (7,8)	0,79 [0,76; 0,92]	1,288 [0,713; 2,329] 0,4015	0,9551
Weiblich	4/35 (11,4)	0,77 [0,69; 1,45]	4/49 (8,2)	0,85 [0,72; 1,31]	0,948 [0,210; 4,281] 0,9449	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	16/157 (10,2)	0,77 [0,72; 1,18]	15/147 (10,2)	0,76 [0,72; 0,89]	0,646 [0,298; 1,400] 0,2683	0,0458
≥ 65	20/126 (15,9)	0,74 [0,72; 0,85]	7/133 (5,3)	0,90 [0,72; 3,94]	2,222 [0,879; 5,615] 0,0914	
Abstammung						
Weiß	30/243 (12,3)	0,77 [0,72; 0,85]	18/240 (7,5)	0,79 [0,76; 0,92]	1,065 [0,585; 1,939] 0,8372	0,2164

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Nicht weiß	6/40 (15,0)	0,72 [0,10; 1,45]	4/40 (10,0)	0,79 [0,76; NC]	2,084 [0,574; 7,562] 0,2641	
Geografische Region						
Europa	28/215 (13,0)	0,77 [0,72; 0,82]	16/216 (7,4)	0,77 [0,72; 0,89]	1,020 [0,542; 1,919] 0,9508	0,4722
Asien	4/31 (12,0)	0,76 [0,10; 1,45]	4/29 (13,8)	0,79 [0,76; NC]	1,664 [0,410; 6,756] 0,4766	
Rest der Welt	4/37 (10,8)	0,74 [0,72; 0,89]	2/35 (5,7)	1,12 [0,92; 1,31]	2,3152E8 [0,000; .] 0,9980	
ECOG-PS						
0	6/77 (7,8)	0,76 [0,72; 1,45]	8/75 (10,7)	0,77 [0,72; 1,54]	1,712 [0,546; 5,371] 0,3568	0,5136
1	30/206 (14,6)	0,76 [0,72; 0,85]	14/205 (6,8)	0,79 [0,72; 0,92]	1,114 [0,586; 2,118] 0,7417	
Histologie						
Plattenepithel	10/122 (8,2)	0,76 [0,72; 1,45]	12/121 (9,9)	0,84 [0,76; 1,31]	1,206 [0,506; 2,876] 0,6730	0,8438
Nicht-Plattenepithel	26/161 (16,1)	0,77 [0,72; 0,82]	10/159 (6,3)	0,76 [0,72; 0,92]	1,110 [0,532; 2,316] 0,7813	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Diarrhoe" des EORTC QLQ-

C30 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Altersgruppe (Jahre)“ (p=0,0458). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „< 65“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,191; 95 %-KI [0,676; 2,096]; vgl. Tabelle 4-41). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „≥ 65“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 % KI schließt jedoch die 1 mit ein und überschneitet sich mit den 95 % KI für die Subgruppenausprägung „< 65“. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-102).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Diarrhoe" des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Altersgruppe (Jahre)“ sind in Abbildung 4-176 und Abbildung 4-177 dargestellt.

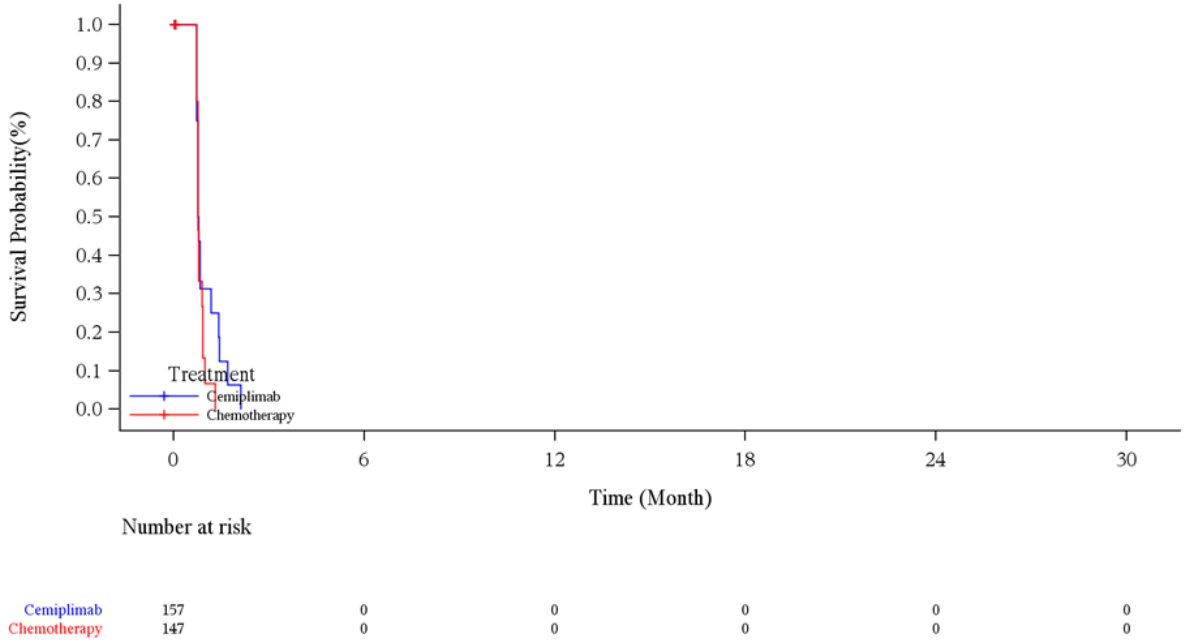


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): < 65, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

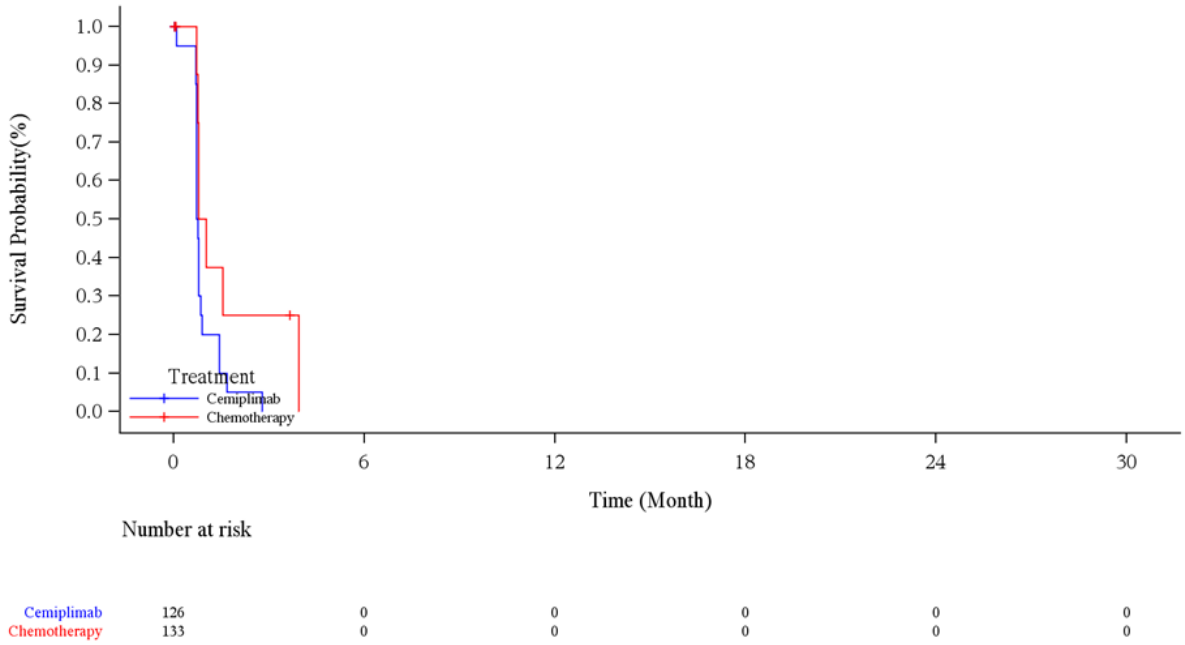


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe Altersgruppe (Jahre): ≥ 65, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	78/248 (31,5)	1,51 [1,41; 2,17]	70/231 (30,3)	1,61 [0,99; 2,33]	0,918 [0,662; 1,274] 0,6101	0,0151
Weiblich	8/35 (22,9)	0,76 [0,69; 1,38]	12/49 (24,5)	1,61 [0,82; 3,55]	2,802 [1,101; 7,130] 0,0306	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	56/157 (35,7)	1,48 [1,41; 2,14]	44/147 (29,9)	1,54 [0,92; 2,69]	1,077 [0,723; 1,605] 0,7141	0,5720
≥ 65	30/126 (23,8)	1,64 [0,82; 2,79]	38/133 (28,6)	1,61 [0,82; 2,33]	0,904 [0,560; 1,460] 0,6788	
Abstammung						
Weiß	72/243 (29,6)	1,45 [1,38; 1,68]	66/240 (27,5)	1,61 [1,35; 2,17]	1,003 [0,715; 1,407] 0,9857	0,9299
Nicht weiß	14/40 (35,0)	2,30 [0,82; 8,11]	16/40 (40,0)	1,41 [0,79; NC]	0,938 [0,456; 1,932] 0,8626	
Geografische Region						
Europa	63/215 (29,3)	1,45 [0,95; 1,68]	57/216 (26,4)	1,68 [0,99; 2,46]	1,039 [0,722; 1,496] 0,8352	0,7749
Asien	12/31 (38,7)	2,30 [0,82; 8,11]	14/29 (48,3)	0,82 [0,76; 2,14]	0,711 [0,324; 1,558] 0,3939	
Rest der Welt	11/37 (29,7)	1,64 [0,79; NC]	11/35 (31,4)	1,68 [0,82; 3,81]	1,157 [0,490; 2,729] 0,7399	
ECOG-PS						
0	20/77 (26,0)	1,45 [0,79; 5,59]	16/75 (21,3)	2,14 [0,82; NC]	1,216 [0,617; 2,394] 0,5719	0,4123
1	66/206 (32,0)	1,48 [1,38; 2,14]	66/205 (32,2)	1,41 [0,92; 2,10]	0,945 [0,671; 1,331] 0,7461	
Histologie						
Plattenepithel	37/122 (30,3)	1,68 [0,85; 3,55]	40/121 (33,1)	1,41 [0,79; 1,87]	0,794 [0,502; 1,256] 0,3249	0,2616
Nicht-Plattenepithel	49/161 (30,4)	1,45 [1,38; 1,64]	42/159 (26,4)	2,10 [0,92; 2,96]	1,188 [0,786; 1,797] 0,4140	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Finanzielle Probleme" des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Geschlecht“ (p=0,0150). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Männlich“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,988; 95 %-KI [0,727; 1,342]; vgl. Tabelle 4-41). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Weiblich“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 % KI schließt die 1 nicht mit ein. Die 95 % KI der beiden Subgruppenausprägungen überschneiden sich. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-103).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Geschlecht“ sind in Abbildung 4-178 und Abbildung 4-179 dargestellt.

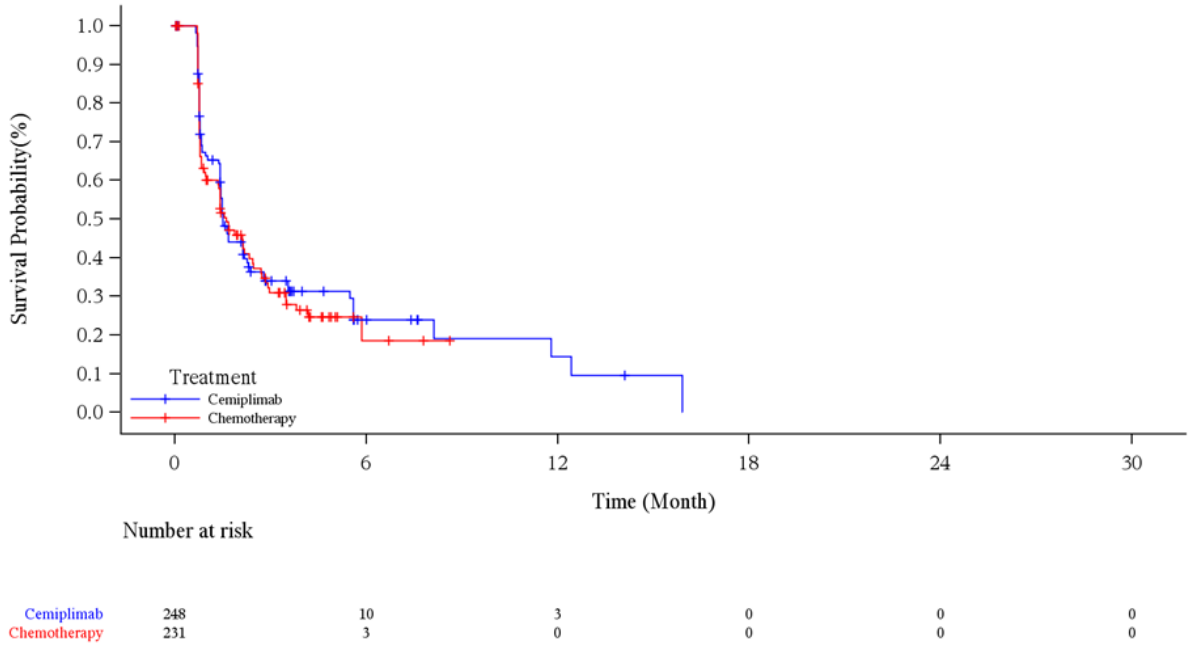


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Finanzielle Probleme“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

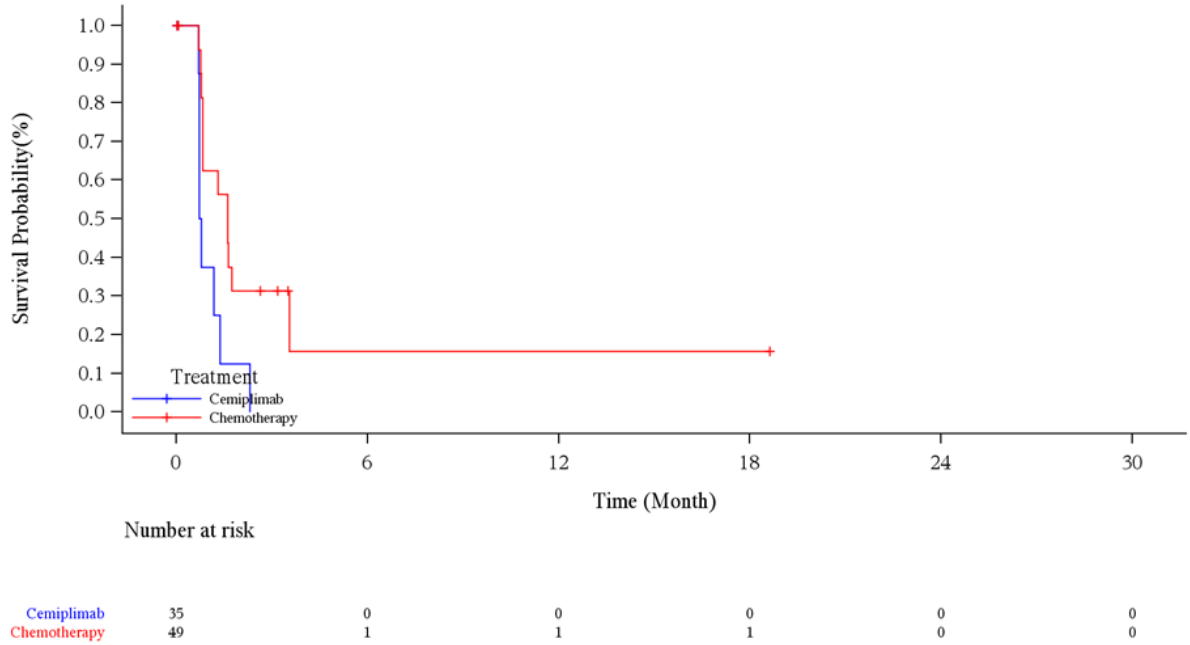


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Finanzielle Probleme“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	93/248 (37,5)	5,52 [3,48; 11,83]	40/231 (17,3)	NC [NC; NC]	2,125 [1,463; 3,086] <0,0001	0,2325
Weiblich	11/35 (31,4)	NC [0,89; NC]	11/49 (22,4)	NC [3,25; NC]	1,320 [0,571; 3,048] 0,5159	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	58/157 (36,9)	9,23 [3,52, 13,80]	22/147 (15,0)	NC [NC, NC]	2,180 [1.325, 3.585] 0.0021	0,4379
≥ 65	46/126 (36,5)	5,50 [2,83; NC]	29/133 (21,8)	NC [NC; NC]	1,749 [1,097; 2,786] 0,0187	
Abstammung						
Weiß	86/243 (35,4)	5,62 [3,48; 11,96]	47/240 (19,6)	NC [NC; NC]	1,748 [1,220; 2,504] 0,0023	0,1367
Nicht weiß	18/40 (45,0)	3,94 [1,45; NC]	4/40 (10,0)	NC [4,14; NC]	4,120 [1,391; 12,202] 0,0106	
Geografische Region						
Europa	74/215 (34,4)	9,23 [3,52; NC]	41/216 (19,0)	NC [NC; NC]	1,683 [1,144; 2,476] 0,0083	0,2900
Asien	14/31 (45,2)	3,94 [1,45; NC]	3/29 (10,3)	NC [4,14; NC]	4,027 [1,155; 14,036] 0,0288	
Rest der Welt	16/37 (43,2)	2,83 [1,41; 5,52]	7/35 (20,0)	NC [3,25; NC]	2,746 [1,126; 6,700] 0,0264	
ECOG-PS						
0	23/77 (29,9)	NC [1,68; NC]	16/75 (21,3)	NC [3,48; NC]	1,609 [0,849; 3,048] 0,1446	0,3390
1	81/206 (39,3)	5,55 [3,52; 11,83]	35/205 (17,1)	NC [NC; NC]	2,114 [1,417; 3,152] 0,0002	
Histologie						
Plattenepithel	45/122 (36,9)	7,82 [3,48; NC]	23/121 (19,0)	NC [NC; NC]	1,681 [1,008; 2,803] 0,0465	0,5707
Nicht-Plattenepithel	59/161 (36,6)	3,58 [2,96; 13,80]	28/159 (17,6)	NC [NC; NC]	2,143 [1,363; 3,368] 0,0010	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-104).

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	80/248 (32,3)	3,52 [2,17; 7,66)	59/231 (25,5)	3,45 [2,46; NC]	1,049 [0,747; 1,475] 0,7815	0,9962
Weiblich	12/35 (34,3)	3,55 [0,89; NC)	14/49 (28,6)	4,17 [1,64; 10,74]	1,042 [0,478; 2,269] 0,9185	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	55/157 (35,0)	3,52 [1,51; 7,66)	40/147 (27,2)	3,48 [2,46; NC]	1,110 [0,733; 1,679] 0,6230	0,6213
≥ 65	37/126 (29,4)	5,55 [2,07; NC)	33/133 (24,8)	3,98 [2,14; NC]	0,970 [0,606; 1,554] 0,9005	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	78/243 (32,1)	3,55 [2,30; 9,69)	65/240 (27,1)	3,48 [2,23; 10,74]	0,899 [0,642; 1,259] 0,5370	0,0600
Nicht weiß	14/40 (35,0)	2,14 [0,89; NC)	8/40 (20,0)	NC (3,19; NC]	2,256 [0,945; 5,389] 0,0669	
Geografische Region						
Europa	66/215 (30,7)	5,55 [2,60; 11,83]	59/216 (27,3)	3,38 [2,20; 8,28]	0,835 [0,582; 1,19] 0,3248	0,0612
Asien	10/31 (32,3)	2,83 [0,89; NC]	5/29 (17,2)	NC [3,19; NC]	2,703 [0,921; 7,939] 0,0704	
Rest der Welt	16/37 (43,2)	1,68 [0,79; 5,82]	9/35 (25,7)	10,74 [0,99; 10,74]	1,763 [0,775; 4,009] 0,1762	
ECOG-PS						
0	22/77 (28,6)	3,52 [1,41; NC]	11/75 (14,7)	10,74 [3,19; 10,74]	1,533 [0,740; 3,176] 0,2499	0,3334
1	70/206 (34,0)	3,52 [2,27; 7,66]	62/205 (30,2)	3,45 [2,20; NC]	0,982 [0,695; 1,387] 0,9161	
Histologie						
Plattenepithel	41/122 (33,6)	3,55 [2,60; 9,69]	29/121 (24,0)	3,98 [2,23; NC]	1,085 [0,668; 1,762] 0,7421	0,8162
Nicht-Plattenepithel	51/161 (31,7)	3,42 [1,51; 11,83]	44/159 (27,7)	3,55 [2,20; 10,74]	1,039 [0,692; 1,560] 0,8540	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-105).

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Übelkeit / Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	25/248 (10,1)	1,51 [0,79; 5,55]	21/231 (9,1)	2,46 [1,51; NC]	1,288 [0,712; 2,330] 0,4027	0,8293
Weiblich	8/35 (22,9)	2,89 [0,72; NC]	7/49 (14,3)	3,48 [1,05; NC]	1,216 [0,425; 3,481] 0,7157	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	20/157 (12,7)	2,10 [0,79; 5,55]	18/147 (12,2)	2,96 [1,64; NC]	1,374 [0,721; 2,621] 0,3344	0,7504
≥ 65	13/126 (10,3)	2,14 [0,76; NC]	10/133 (7,5)	2,97 [0,92; NC]	1,293 [0,560; 2,988] 0,5469	
Abstammung						
Weiß	25/243 (10,3)	2,10 [0,76; 5,55]	24/240 (10,0)	2,46 [1,51; 3,52]	1,098 [0,621; 1,941] 0,7482	0,1914
Nicht weiß	8/40 (20,0)	1,81 [0,72; 3,55]	4/40 (10,0)	NC [1,41; NC]	2,957 [0,881; 9,921] 0,0791	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geografische Region						
Europa	19/215 (8,8)	1,51 [0,76; 5,62]	20/216 (9,3)	2,96 [1,51; NC]	1,099 [0,580; 2,085] 0,7717	0,7398
Asien	5/31 (16,1)	0,89 [0,72; NC]	3/29 (10,3)	NC [0,69; NC]	2,930 [0,690; 12,439] 0,1451	
Rest der Welt	9/37 (24,3)	2,27 [0,76; 3,55]	5/35 (14,3)	NC [0,92; NC]	1,309 [0,420; 4,075] 0,6425	
ECOG-PS						
0	7/77 (9,1)	2,10 [0,72; NC]	4/75 (5,3)	2,46 [0,69; NC]	1,037 [0,301; 3,568] 0,9542	0,6773
1	26/206 (12,6)	1,51 [0,79; 4,40]	24/205 (11,7)	3,09 [1,64; NC]	1,362 [0,773; 2,401] 0,2851	
Histologie						
Plattenepithel	15/122 (12,3)	1,41 [0,76; 4,40]	9/121 (7,4)	2,96 [0,82; NC]	1,661 [0,723; 3,812] 0,2316	0,5166
Nicht-Plattenepithel	18/161 (11,2)	2,27 [0,79; 5,62]	19/159 (11,9)	3,09 [1,58; NC]	1,156 [0,598; 2,235] 0,6660	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Übelkeit / Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-106).

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	50/248 (20,2)	11,99 [6,97; NC]	34/231 (14,7)	NC [NC; NC]	1,070 [0,687; 1,666] 0,7648	0,1989
Weiblich	7/35 (20,0)	NC [2,83; NC]	9/49 (18,4)	4,17 [0,82; NC]	0,511 [0,180; 1,447] 0,2059	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	32/157 (20,4)	10,12 [6,97; NC]	25/147 (17,0)	NC [3,52; NC]	0,798 [0,463; 1,376] 0,4166	0,3386
≥ 65	25/126 (19,8)	11,99 [4,40; NC]	18/133 (13,5)	NC [NC; NC]	1,185 [0,644; 2,181] 0,5851	
Abstammung						
Weiß	44/243 (18,1)	NC [7,66; NC]	40/240 (16,7)	NC [4,17; NC]	0,783 [0,505; 1,213] 0,2732	0,0276
Nicht weiß	13/40 (32,5)	10,05 [1,38; 11,99]	3/40 (7,5)	NC [NC; NC]	3,403 [0,967; 11,968] 0,0564	
Geografische Region						
Europa	39/215 (18,1)	NC [7,66; NC]	36/216 (16,7)	NC [NC; NC]	0,811 [0,510; 1,290] 0,3769	0,0895
Asien	10/31 (32,3)	10,05 [1,38; 11,99]	1/29 (3,4)	NC [NC; NC]	7,540 [0,961; 59,130] 0,0545	
Rest der Welt	8/37 (21,6)	3,12 [2,27; NC]	6/35 (17,1)	3,25 [0,79; NC]	0,659 [0,220; 1,974] 0,4562	
ECOG-PS						
0	11/77 (14,3)	NC [5,45; NC]	6/75 (8,0)	NC [NC; NC]	0,989 [0,332; 2,944] 0,9841	0,5432
1	46/206 (22,3)	11,99 [5,59; NC]	37/205 (18,0)	NC [4,17; NC]	0,936 [0,603; 1,451] 0,7668	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktionstest[c]
Histologie						
Plattenepithel	26/122 (21,3)	NC [10,05; NC]	18/121 (14,9)	NC [NC; NC]	1,003 [0,542; 1,858] 0,9924	0,9284
Nicht-Plattenepithel	31/161 (19,3)	7,66 [5,45; NC]	25/159 (15,7)	NC [3,48; NC]	0,950 [0,557; 1,619] 0,8495	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Abstammung“ (p=0,0276). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Weiß“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,971; 95 %-KI [0,649; 1,452]; vgl. Tabelle 4-42). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Nicht Weiß“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 % KI schließt jedoch die 1 mit ein und überschneitet sich mit den 95 % KI für die Subgruppenausprägung „Weiß“. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-107).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Abstammung“ sind in Abbildung 4-180 und Abbildung 4-181 dargestellt.

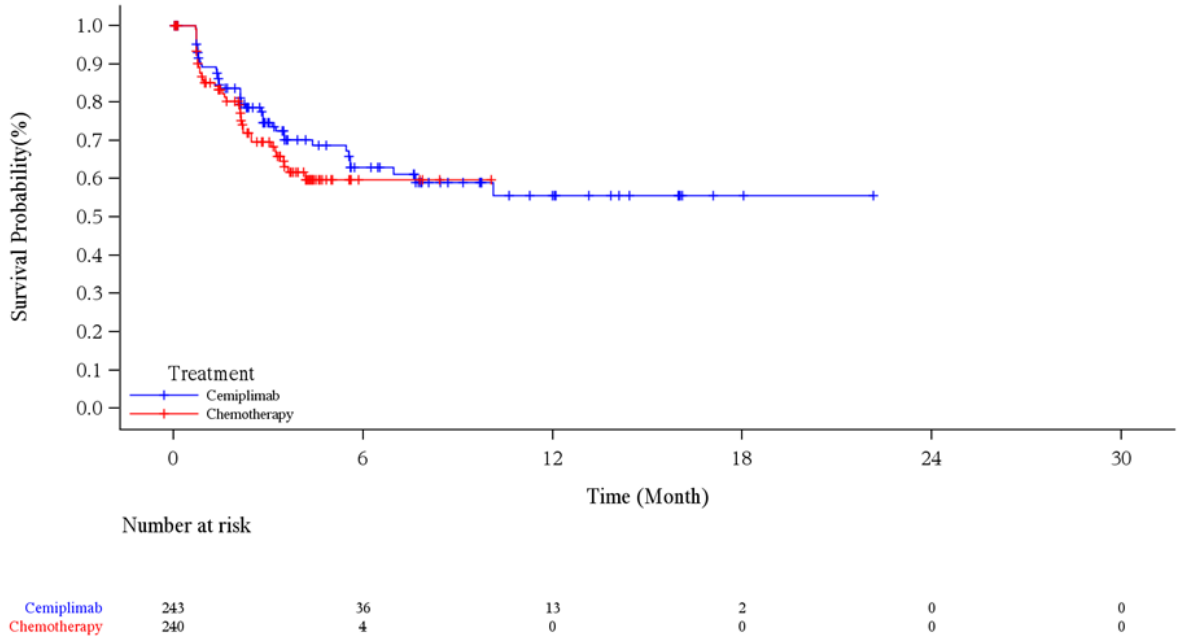


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

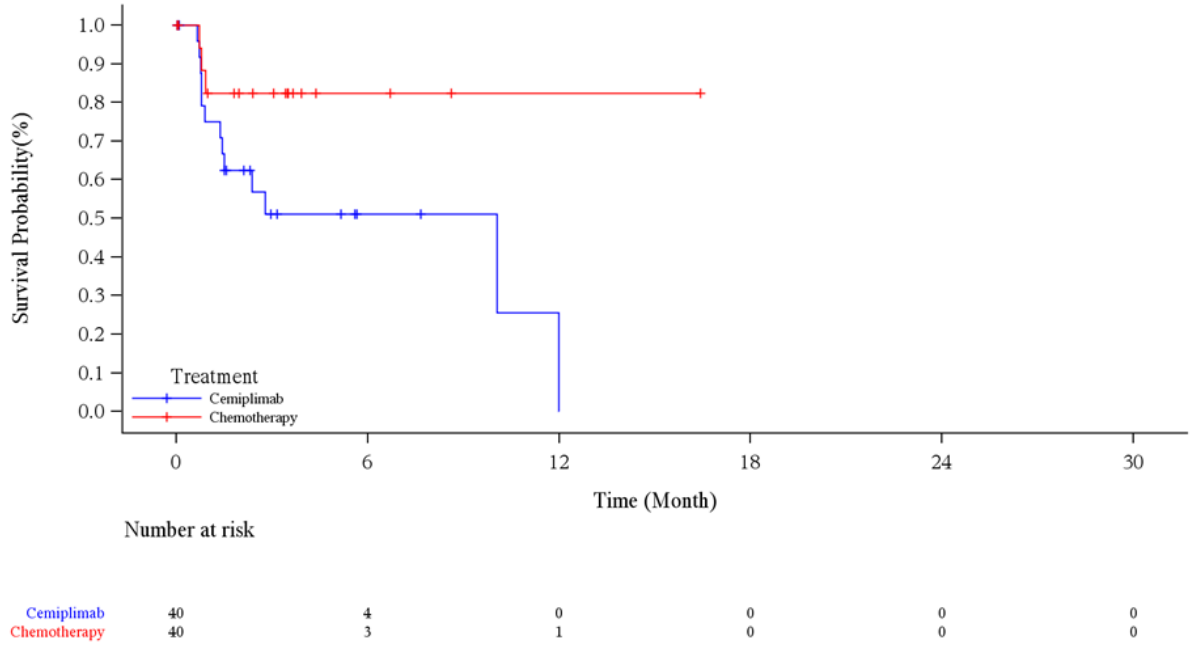


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	47/248 (19,0)	7,66 [3,25; NC]	36/231 (15,6)	NC [3,81; NC]	1,150 [0,741; 1,787] 0,5330	0,2151
Weiblich	5/35 (14,3)	NC [1,45; NC]	9/49 (18,4)	3,71 [0,82; NC]	0,606 [0,201; 1,825] 0,3733	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	28/157 (17,8)	7,66 [2,33; NC]	22/147 (15,0)	NC [3,48; NC]	1,133 [0,637; 2,013] 0,6709	0,4695
≥ 65	24/126 (19,0)	NC [3,25; NC]	23/133 (17,3)	NC [2,46; NC]	0,948 [0,535; 1,682] 0,8557	
Abstammung						
Weiß	43/243 (17,7)	7,62 [3,25; NC]	38/240 (15,8)	NC [3,48; NC]	1,035 [0,666; 1,609] 0,8775	0,9207
Nicht weiß	9/40 (22,5)	7,98 [0,82; NC]	7/40 (17,5)	4,14 [1,84; NC]	1,210 [0,441; 3,323] 0,7112	
Geografische Region						
Europa	35/215 (16,3)	7,66 [3,45; NC]	33/216 (15,3)	NC [3,52; NC]	1,025 [0,633; 1,662] 0,9188	0,9912
Asien	7/31 (22,6)	NC [0,82; NC]	5/29 (17,2)	4,14 [1,84; NC]	1,177 [0,363; 3,821] 0,7856	
Rest der Welt	10/37 (27,0)	2,83 [0,76; NC]	7/35 (20,0)	2,46 [0,99; NC]	1,002 [0,377; 2,665] 0,9970	
ECOG-PS						
0	14/77 (18,2)	5,62 [1,68; NC]	10/75 (13,3)	NC [2,46; NC]	1,305 [0,576; 2,956] 0,5241	0,6015
1	38/206 (18,4)	7,98 [3,45; NC]	35/205 (17,1)	NC [3,48; NC]	0,974 [0,611; 1,552] 0,9119	
Histologie						
Plattenepithel	20/122 (16,4)	8,02 [5,62; NC]	20/121 (16,5)	NC [3,48; NC]	0,725 [0,379; 1,388] 0,3315	0,2095
Nicht-Plattenepithel	32/161 (19,9)	3,25 [1,68; NC]	25/159 (15,7)	NC [2,46; NC]	1,390 [0,822; 2,352] 0,2190	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-108).

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	56/248 (22,6)	2,10 [1,45; 4,17]	33/231 (14,3)	5,72 [3,22; NC]	1,694 [1,094; 2,624] 0,0182	0,0608
Weiblich	9/35 (25,7)	3,55 [1,41; NC]	9/49 (18,4)	3,09 [0,79; NC]	0,651 [0,248; 1,708] 0,3833	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	39/157 (24,8)	2,10 [1,45; 4,17]	18/147 (12,2)	5,78 [3,09; NC]	1,821 [1,029; 3,221] 0,0395	0,2064
≥ 65	26/126 (20,6)	3,25 [1,45; NC]	24/133 (18,0)	4,11 [2,46; NC]	1,166 [0,666; 2,042] 0,5912	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	51/243 (21,0)	2,17 [1,45; 5,62]	36/240 (15,0)	4,40 [2,96; 5,95]	1,345 [0,870; 2,078] 0,1819	0,3492
Nicht weiß	14/40 (35,0)	2,89 [0,76; 10,05]	6/40 (15,0)	4,11 [2,86; NC]	2,033 [0,758; 5,452] 0,1587	
Geografische Region						
Europa	44/215 (20,5)	2,17 [1,45; 5,62]	32/216 (14,8)	5,72 [3,09; 5,95]	1,433 [0,899; 2,283] 0,1306	0,9935
Asien	9/31 (29,0)	9,69 [0,76; NC]	5/29 (17,2)	4,11 [2,14; NC]	1,350 [0,425; 4,282] 0,6109	
Rest der Welt	12/37 (32,4)	2,10 [0,76; NC]	5/35 (14,3)	NC [0,76; NC]	1,402 [0,486; 4,041] 0,5320	
ECOG-PS						
0	16/77 (20,8)	1,68 [0,89; NC]	12/75 (16,0)	2,86 [0,85; NC]	1,034 [0,487; 2,195] 0,9306	0,1914
1	49/206 (23,8)	2,86 [1,48; 7,95]	30/205 (14,6)	5,72 [4,07; 5,95]	1,602 [1,006; 2,552] 0,0471	
Histologie						
Plattenepithel	32/122 (26,2)	1,54 [0,85; 3,55]	17/121 (14,0)	4,40 [2,96; NC]	1,881 [1,036; 3,415] 0,0380	0,2781
Nicht-Plattenepithel	33/161 (20,5)	3,25 [1,48; 9,69]	25/159 (15,7)	4,11 [2,86; 5,95]	1,194 [0,702; 2,031] 0,5125	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-109).

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	35/248 (14,1)	2,17 [1,64; 3,94]	28/231 (12,1)	3,48 [2,46; NC]	1,412 [0,854; 2,335] 0,1793	0,8111
Weiblich	6/35 (17,1)	1,41 [0,72; NC]	5/49 (10,2)	2,86 [1,05; NC]	1,403 [0,422; 4,659] 0,5806	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	22/157 (14,0)	2,10 [0,79; 2,89]	14/147 (9,5)	3,48 [2,20; NC]	1,978 [1,003; 3,901] 0,0490	0,1667
≥ 65	19/126 (15,1)	2,33 [2,07; NC]	19/133 (14,3)	2,73 [2,14; NC]	1,085 [0,571; 2,063] 0,8029	
Abstammung						
Weiß	32/243 (13,2)	2,14 [1,58; 3,48]	28/240 (11,7)	3,45 [2,20; NC]	1,437 [0,860; 2,401] 0,1667	0,9259
Nicht weiß	9/40 (22,5)	2,89 [0,72; NC]	5/40 (12,5)	NC [2,27; NC]	1,482 [0,491; 4,468] 0,4850	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geografische Region						
Europa	25/215 (11,6)	2,17 [2,07; 3,55]	26/216 (12,0)	3,45 [2,14; NC]	1,363 [0,781; 2,380] 0,2760	0,7098
Asien	6/31 (19,4)	7,66 [0,72; NC]	2/29 (6,9)	NC [2,27; NC]	2,501 [0,496; 12,614] 0,2668	
Rest der Welt	10/37 (27,0)	1,58 [0,79; NC]	5/35 (14,3)	3,25 [0,72; NC]	1,388 [0,472; 4,081] 0,5508	
ECOG-PS						
0	6/77 (7,8)	NC [0,72; NC]	6/75 (8,0)	2,46 [0,99; NC]	1,051 [0,337; 3,274] 0,9320	0,3153
1	35/206 (17,0)	2,17 [1,58; 3,48]	27/205 (13,2)	3,48 [2,46; NC]	1,548 [0,931; 2,571] 0,0918	
Histologie						
Plattenepithel	15/122 (12,3)	2,17 [1,18; NC]	15/121 (12,4)	3,48 [1,45; NC]	1,084 [0,519; 2,264] 0,8304	0,4072
Nicht-Plattenepithel	26/161 (16,1)	2,17 [1,51; 3,94]	18/159 (11,3)	3,25 [2,46; NC]	1,689 [0,918; 3,107] 0,0920	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-110).

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktionstest[c]
Geschlecht						
Männlich	28/248 (11,3)	1,45 [0,76; 2,79]	11/231 (4,8)	1,54 [0,76; 7,92]	1,364 [0,665; 2,799] 0,3977	0,3704
Weiblich	2/35 (5,7)	NC [0,72; NC]	3/49 (6,1)	2,20 [0,79; NC]	0,648 [0,107; 3,921] 0,6369	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	14/157 (8,9)	1,45 [0,76; 5,55]	9/147 (6,1)	3,09 [0,76; NC]	1,164 [0,486; 2,785] 0,7337	0,9060
≥ 65	16/126 (12,7)	1,68 [0,72; 2,79]	5/133 (3,8)	4,73 [0,76; 7,92]	1,316 [0,473; 3,667] 0,5990	
Abstammung						
Weiß	26/243 (10,7)	1,68 [0,76; 2,79]	12/240 (5,0)	1,02 [0,76; NC]	1,027 [0,505; 2,087] 0,9409	0,3058
Nicht weiß	4/40 (10,0)	1,79 [0,10; NC]	2/40 (5,0)	7,92 [3,48; 7,92]	2,400 [0,433; 13,309] 0,3165	
Geografische Region						
Europa	24/215 (11,2)	1,45 [0,76; 2,79]	11/216 (5,1)	0,92 [0,76; 3,09]	0,957 [0,454; 2,018] 0,9080	0,3254
Asien	3/31 (9,7)	0,76 [0,10; NC]	2/29 (6,9)	7,92 [3,48; 7,92]	2,812 [0,446; 17,748] 0,2714	
Rest der Welt	3/37 (8,1)	3,15 [2,27; 3,52]	1/35 (2,9)	NC [1,31; NC]	1,447 [0,141; 14,804] 0,7556	
ECOG-PS						
0	4/77 (5,2)	0,76 [0,72; NC]	5/75 (6,7)	2,51 [0,76; NC]	1,522 [0,404; 5,737] 0,5354	0,8530
1	26/206 (12,6)	1,71 [0,79; 2,79]	9/205 (4,4)	1,31 [0,76; 7,92]	1,162 [0,532; 2,538] 0,7057	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Histologie						
Plattenepithel	10/122 (8,2)	1,12 [0,72; 1,71]	8/121 (6,6)	1,02 [0,76; NC]	1,180 [0,441; 3,160] 0,7418	0,8841
Nicht-Plattenepithel	20/161 (12,4)	2,27 [0,76; 3,52]	6/159 (3,8)	3,48 [0,76; 7,92]	1,410 [0,553; 3,592] 0,4719	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-111).

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	43/248 (17,3)	12,42 [5,62; 25,82]	41/231 (17,7)	NC [2,86; NC]	0,860 [0,555; 1,333] 0,5008	0,3847
Weiblich	5/35 (14,3)	2,89 [0,69; NC]	7/49 (14,3)	NC [1,61; NC]	1,351 [0,428; 4,270] 0,6083	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	30/157 (19,1)	12,42 [3,55; 25,82]	26/147 (17,7)	NC [2,79; NC]	0,867 [0,505; 1,487] 0,6036	0,8814
≥ 65	18/126 (14,3)	NC [2,10; NC]	22/133 (16,5)	NC [2,33; NC]	0,952 [0,509; 1,778] 0,8762	
Abstammung						
Weiß	40/243 (16,5)	12,42 [2,83; 25,82]	40/240 (16,7)	3,55 [2,69; NC]	0,856 [0,547; 1,339] 0,4950	0,5676
Nicht weiß	8/40 (20,0)	NC [2,37; NC]	8/40 (20,0)	NC [2,86; NC]	1,109 [0,414; 2,969] 0,8375	
Geografische Region						
Europa	36/215 (16,7)	12,42 [2,73; 25,82]	37/216 (17,1)	3,55 [2,69; NC]	0,844 [0,527; 1,352] 0,4801	0,7167
Asien	6/31 (19,4)	NC [1,48; NC]	7/29 (24,1)	NC [1,41; NC]	0,891 [0,297; 2,675] 0,8369	
Rest der Welt	6/37 (16,2)	4,63 [2,27; NC]	4/35 (11,4)	NC [1,74; NC]	1,489 [0,419; 5,283] 0,5382	
ECOG-PS						
0	10/77 (13,0)	NC [1,68; NC]	11/75 (14,7)	NC [2,46; NC]	0,922 [0,389; 2,183] 0,8532	0,9952
1	38/206 (18,4)	12,42 [3,55; 25,82]	37/205 (18,0)	NC [2,83; NC]	0,908 [0,573; 1,440] 0,6814	
Histologie						
Plattenepithel	20/122 (16,4)	12,42 [2,83; NC]	24/121 (19,8)	NC [2,33; NC]	0,758 [0,412; 1,392] 0,3714	0,4486
Nicht-Plattenepithel	28/161 (17,4)	5,65 [2,37; 25,82]	24/159 (15,1)	NC [2,96; NC]	1,063 [0,611; 1,846] 0,8296	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-112).

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – RCT

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	72/248 (29,0)	16,10 [9,76; NC]	54/231 (23,4)	NC [5,72; NC]	1,057 [0,736; 1,518] 0,7651	0,7667
Weiblich	10/35 (28,6)	NC [2,07; NC]	14/49 (28,6)	NC [2,50; NC]	0,973 [0,432; 2,192] 0,9481	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	45/157 (28,7)	16,10 [14,06; NC]	32/147 (21,8)	NC [8,21; NC]	1,077 [0,674; 1,719] 0,7569	0,7483
≥ 65	37/126 (29,4)	NC [9,69; NC]	36/133 (27,1)	8,18 [5,59; NC]	1,003 [0,630; 1,595] 0,9902	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	71/243 (29,2)	16,10 [9,76; NC]	55/240 (22,9)	NC [5,72; NC]	1,064 [0,741; 1,527] 0,7365	0,6823
Nicht weiß	11/40 (27,5)	NC [1,91; NC]	13/40 (32,5)	8,21 [2,50; NC]	0,896 [0,399; 2,011] 0,7904	
Geografische Region						
Europa	58/215 (27,0)	18,04 [14,06; NC]	47/216 (21,8)	NC [5,72; NC]	1,007 [0,679; 1,495] 0,9712	0,7709
Asien	10/31 (32,3)	9,69 [1,58; NC]	8/29 (27,6)	NC [3,12; NC]	1,447 [0,567; 3,689] 0,4392	
Rest der Welt	14/37 (37,8)	1,68 [0,79; NC]	13/35 (37,1)	2,50 [0,92; NC]	1,089 [0,508; 2,333] 0,8260	
ECOG-PS						
0	27/77 (35,1)	NC [3,48; NC]	22/75 (29,3)	8,18 [3,29; NC]	1,107 [0,625; 1,959] 0,7277	0,8606
1	55/206 (26,7)	16,10 [9,76; NC]	46/205 (22,4)	NC [5,72; NC]	0,994 [0,665; 1,486] 0,9776	
Histologie						
Plattenepithel	29/122 (23,8)	18,04 [14,06; NC]	28/121 (23,1)	NC [NC; NC]	0,777 [0,452; 1,337] 0,3623	0,1605
Nicht-Plattenepithel	53/161 (32,9)	9,76 [9,69; NC]	40/159 (25,2)	NC [8,18; NC]	1,254 [0,828; 1,899] 0,2843	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-113).

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	35/248 (14,1)	NC [NC; NC]	37/231 (16,0)	NC [NC; NC]	0,653 [0,406; 1,052] 0,0801	0,0465
Weiblich	7/35 (20,0)	NC [9,03; NC]	3/49 (6,1)	NC [NC; NC]	2,634 [0,669; 10,366] 0,1658	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	21/157 (13,4)	NC [NC; NC]	23/147 (15,6)	NC [NC; NC]	0,608 [0,329; 1,124] 0,1127	0,2233
≥ 65	21/126 (16,7)	NC [NC; NC]	17/133 (12,8)	NC [NC; NC]	1,058 [0,553; 2,023] 0,8658	
Abstammung						
Weiß	36/243 (14,8)	NC [NC; NC]	28/240 (11,7)	NC [NC; NC]	0,959 [0,576; 1,596] 0,8718	0,0953
Nicht weiß	6/40 (15,0)	NC [NC; NC]	12/40 (30,0)	NC [4,37; NC]	0,384 [0,144; 1,025] 0,0561	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geografische Region						
Europa	29/215 (13,5)	NC [NC; NC]	28/216 (13,0)	NC [NC; NC]	0,796 [0,467; 1,357] 0,4022	0,5488
Asien	6/31 (19,4)	NC [NC; NC]	8/29 (27,6)	NC [4,37; NC]	0,615 [0,213; 1,776] 0,3690	
Rest der Welt	7/37 (18,9)	NC [7,66; NC]	4/35 (11,4)	NC [5,62; NC]	1,235 [0,354; 4,306] 0,7408	
ECOG-PS						
0	10/77 (13,0)	NC [NC; NC]	9/75 (12,0)	NC [NC; NC]	0,859 [0,340; 2,168] 0,7470	0,7755
1	32/206 (15,5)	NC [NC; NC]	31/205 (15,1)	NC [NC; NC]	0,769 [0,464; 1,275] 0,3088	
Histologie						
Plattenepithel	21/122 (17,2)	NC [NC; NC]	17/121 (14,0)	NC [NC; NC]	0,732 [0,368; 1,456] 0,3739	0,8781
Nicht-Plattenepithel	21/161 (13,0)	NC [NC; NC]	23/159 (14,5)	NC [NC; NC]	0,786 [0,433; 1,429] 0,4302	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Hämoptoe" des EORTC QLQ-LC13 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Geschlecht“ (p=0,0465). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Männlich“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt

(HR 0,773; 95 %-KI [0,493; 1,210]; vgl. Tabelle 4-47). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Weiblich“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 % KI schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit den 95 % KI für die Subgruppenausprägung „Männlich“. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-114).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Hämoptoe" des EORTC QLQ-LC13 zur Subgruppe „Geschlecht“ sind in Abbildung 4-182 und Abbildung 4-183 dargestellt.

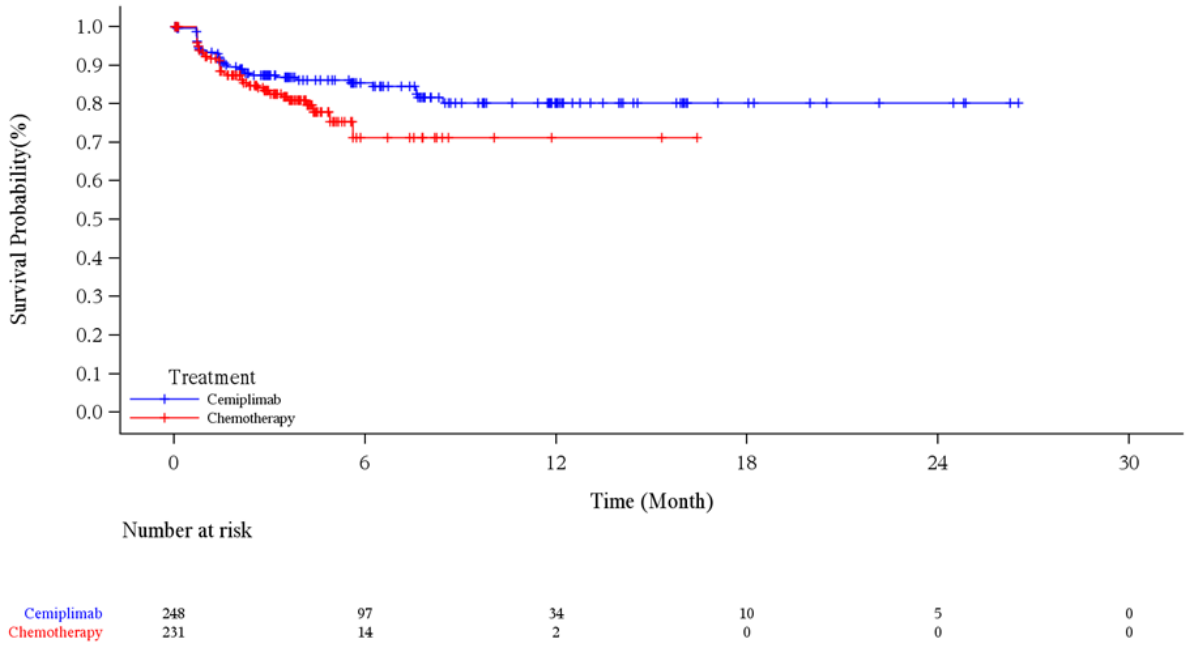


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Hämoptoe“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

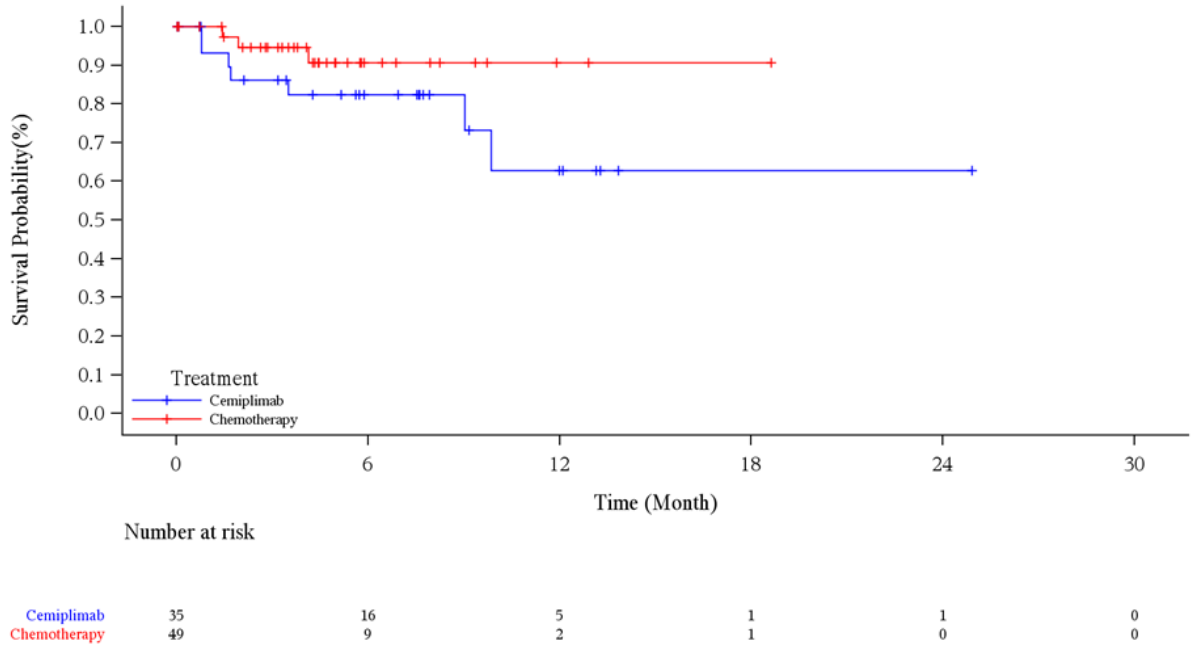


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Hämoptoe“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	111/248 (44,8)	6,14 [3,02; 9,79]	98/231 (42,4)	3,48 [2,79; 5,03]	0,893 [0,677; 1,176] 0,4199	0,2219
Weiblich	19/35 (54,3)	1,54 [1,35; 13,14]	20/49 (40,8)	4,99 [2,10; 14,49]	1,414 [0,747; 2,677] 0,2868	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	81/157 (51,6)	3,42 [2,14; 7,75]	65/147 (44,2)	2,96 [2,33; 14,49]	1,002 [0,719; 1,396] 0,9900	0,5529
≥ 65	49/126 (38,9)	9,69 [3,02; NC]	53/133 (39,8)	4,21 [2,33; 5,03]	0,857 [0,579; 1,268] 0,4392	
Abstammung						
Weiß	109/243 (44,9)	5,65 [2,79; 13,14]	97/240 (40,4)	4,17 [2,83; 5,03]	0,962 [0,729; 1,270] 0,7841	0,7898
Nicht weiß	21/40 (52,5)	2,30 [1,41; NC]	21/40 (52,5)	2,63 [1,41; 14,49]	0,891 [0,485; 1,638] 0,7102	
Geografische Region						
Europa	96/215 (44,7)	6,57 [2,89; NC]	85/216 (39,4)	4,21 [2,86; NC]	0,964 [0,717; 1,297] 0,8091	0,5322
Asien	18/31 (58,1)	2,14 [1,02; 9,69]	15/29 (51,7)	3,48 [1,41; NC]	1,113 [0,559; 2,217] 0,7613	
Rest der Welt	16/37 (43,2)	3,52 [0,79; NC]	18/35 (51,4)	1,81 [0,85; 4,37]	0,754 [0,382; 1,487] 0,4145	
ECOG-PS						
0	39/77 (50,6)	3,61 [2,14; 13,14]	38/75 (50,7)	2,89 [2,07; 4,99]	0,849 [0,539; 1,337] 0,4791	0,6964
1	91/206 (44,2)	6,57 [2,33; NC]	80/205 (39,0)	4,21 [2,79; NC]	0,987 [0,729; 1,338] 0,9347	
Histologie						
Plattenepithel	64/122 (52,5)	3,02 [1,61; 6,57]	55/121 (45,5)	2,92 [2,10; 4,34]	0,930 [0,643; 1,347] 0,7029	0,8011
Nicht-Plattenepithel	66/161 (41,0)	9,69 [3,02; NC]	63/159 (39,6)	14,49 [2,69; NC]	0,944 [0,666; 1,336] 0,7437	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-115).

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	38/248 (15,3)	NC [20,07; NC]	45/231 (19,5)	NC [NC; NC]	0,533 [0,338; 0,840] 0,0067	0,3067
Weiblich	8/35 (22,9)	NC [11,99; NC]	9/49 (18,4)	NC [6,05; NC]	1,013 [0,381; 2,695] 0,9797	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	28/157 (17,8)	NC [16,13; NC]	28/147 (19,0)	NC [NC; NC]	0,656 [0,380; 1,133] 0,1305	0,8618
≥ 65	18/126 (14,3)	NC [11,99; NC]	26/133 (19,5)	NC [6,05; NC]	0,533 [0,284; 1,001] 0,0502	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	36/243 (14,8)	NC [16,13; NC]	38/240 (15,8)	NC [NC; NC]	0,621 [0,382; 1,008] 0,0539	0,2767
Nicht weiß	10/40 (25,0)	NC [NC; NC]	16/40 (40,0)	3,12 [2,10; NC]	0,461 [0,209; 1,017] 0,0551	
Geografische Region						
Europa	33/215 (15,3)	NC [16,13; NC]	30/216 (13,9)	NC [NC; NC]	0,744 [0,441; 1,255] 0,2682	0,1592
Asien	7/31 (22,6)	NC [NC; NC]	13/29 (44,8)	3,12 [1,45; NC]	0,394 [0,157; 0,989] 0,0472	
Rest der Welt	6/37 (16,2)	NC [NC; NC]	11/35 (31,4)	6,05 [2,30; NC]	0,372 [0,134; 1,034] 0,0580	
ECOG-PS						
0	8/77 (10,4)	NC [NC; NC]	12/75 (16,0)	NC [6,05; NC]	0,390 [0,148; 1,032] 0,0578	0,6450
1	38/206 (18,4)	NC [16,13; NC]	42/205 (20,5)	NC [NC; NC]	0,652 [0,414; 1,027] 0,0652	
Histologie						
Plattenepithel	21/122 (17,2)	20,07 [16,13; NC]	19/121 (15,7)	NC [NC; NC]	0,777 [0,409; 1,479] 0,4425	0,3896
Nicht-Plattenepithel	25/161 (15,5)	NC [NC; NC]	35/159 (22,0)	NC [6,05; NC]	0,517 [0,304; 0,881] 0,0152	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-116).

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	36/248 (14,5)	NC [NC; NC]	36/231 (15,6)	NC [NC; NC]	0,710 [0,441; 1,144] 0,1595	0,3387
Weiblich	10/35 (28,6)	13,14 [7,39; NC]	11/49 (22,4)	NC [6,05; NC]	0,966 [0,397; 2,350] 0,9400	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	28/157 (17,8)	NC [NC; NC]	25/147 (17,0)	NC [NC; NC]	0,839 [0,482; 1,461] 0,5358	0,7450
≥ 65	18/126 (14,3)	NC [11,99; NC]	22/133 (16,5)	NC [7,95; NC]	0,572 [0,294; 1,111] 0,0989	
Abstammung						
Weiß	38/243 (15,6)	NC [NC; NC]	31/240 (12,9)	NC [NC; NC]	0,878 [0,535; 1,443] 0,6082	0,0562
Nicht weiß	8/40 (20,0)	NC [NC; NC]	16/40 (40,0)	4,21 [2,14; NC]	0,389 [0,166; 0,913] 0,0301	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geografische Region						
Europa	31/215 (14,4)	NC [NC; NC]	23/216 (10,6)	NC [NC; NC]	0,998 [0,569; 1,751] 0,9954	0,1644
Asien	5/31 (16,1)	NC [NC; NC]	11/29 (37,9)	NC [2,14; NC]	0,374 [0,130; 1,077] 0,0684	
Rest der Welt	10/37 (27,0)	11,79 [3,75; NC]	13/35 (37,1)	4,37 [2,07; NC]	0,570 [0,247; 1,313] 0,1868	
ECOG-PS						
0	13/77 (16,9)	NC [11,79; NC]	18/75 (24,0)	NC [6,05; NC]	0,490 [0,229; 1,049] 0,0663	0,2905
1	33/206 (16,0)	NC [NC; NC]	29/205 (14,1)	NC [7,95; NC]	0,857 [0,513; 1,433] 0,5574	
Histologie						
Plattenepithel	18/122 (14,8)	NC [NC; NC]	11/121 (9,1)	NC [NC; NC]	1,056 [0,482; 2,313] 0,8923	0,2096
Nicht-Plattenepithel	28/161 (17,4)	NC [13,14; NC]	36/159 (22,6)	NC [7,95; NC]	0,619 [0,371; 1,033] 0,0663	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-117).

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	71/248 (28,6)	20,50 [15,97; NC]	96/231 (41,6)	3,65 [2,66; 5,55]	0,475 [0,346; 0,652] <0,0001	0,7347
Weiblich	11/35 (31,4)	9,17 [7,52; NC]	19/49 (38,8)	6,01 [2,14; NC]	0,433 [0,199; 0,940] 0,0344	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	41/157 (26,1)	NC [NC; NC]	59/147 (40,1)	3,65 [2,60; 6,01]	0,393 [0,258; 0,597] <0,0001	0,1345
≥ 65	41/126 (32,5)	15,97 [6,24; NC]	56/133 (42,1)	4,34 [2,23; 6,05]	0,563 [0,371; 0,853] 0,0068	
Abstammung						
Weiß	65/243 (26,7)	NC [15,97; NC]	100/240 (41,7)	3,65 [2,63; 5,95]	0,396 [0,285; 0,549] <0,0001	0,0317
Nicht weiß	17/40 (42,5)	20,50 [2,10; 20,50]	15/40 (37,5)	4,17 [2,23; NC]	0,957 [0,472; 1,940] 0,9028	
Geografische Region						
Europa	54/215 (25,1)	NC [15,97; NC]	88/216 (40,7)	4,17 [2,76; 5,95]	0,383 [0,268; 0,546] <0,0001	0,0745
Asien	13/31 (41,9)	20,50 [2,10; 20,50]	14/29 (48,3)	3,48 [1,61; NC]	0,752 [0,348; 1,628] 0,4699	
Rest der Welt	15/37 (40,5)	6,51 [2,17; NC]	13/35 (37,1)	6,05 [2,10; 8,18]	0,808 [0,378; 1,729] 0,5834	
ECOG-PS						
0	22/77 (28,6)	NC [6,51; NC]	32/75 (42,7)	6,01 [2,10; 8,18]	0,439 [0,250; 0,769] 0,0040	0,9519
1	60/206 (29,1)	20,50 [15,97; NC]	83/205 (40,5)	4,17 [2,66; 5,55]	0,481 [0,340; 0,678] <0,0001	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Histologie						
Plattenepithel	35/122 (28,7)	NC [NC; NC]	56/121 (46,3)	2,63 [2,10; 4,17]	0,373 [0,241; 0,579] <0,0001	0,0891
Nicht-Plattenepithel	47/161 (29,2)	20,50 [7,62; NC]	59/159 (37,1)	5,95 [3,55; NC]	0,554 [0,372; 0,825] 0,0036	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Periphere Neuropathie" des EORTC QLQ-LC13 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Abstammung“ (p=0,0317). Der Effektschätzer in beiden Subgruppenausprägungen ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,463; 95 %-KI [0,345; 0,621]; vgl. Tabelle 4-47). Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-118).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Periphere Neuropathie" des EORTC QLQ-LC13 zur Subgruppe „Abstammung“ sind in Abbildung 4-184 und Abbildung 4-185 dargestellt.

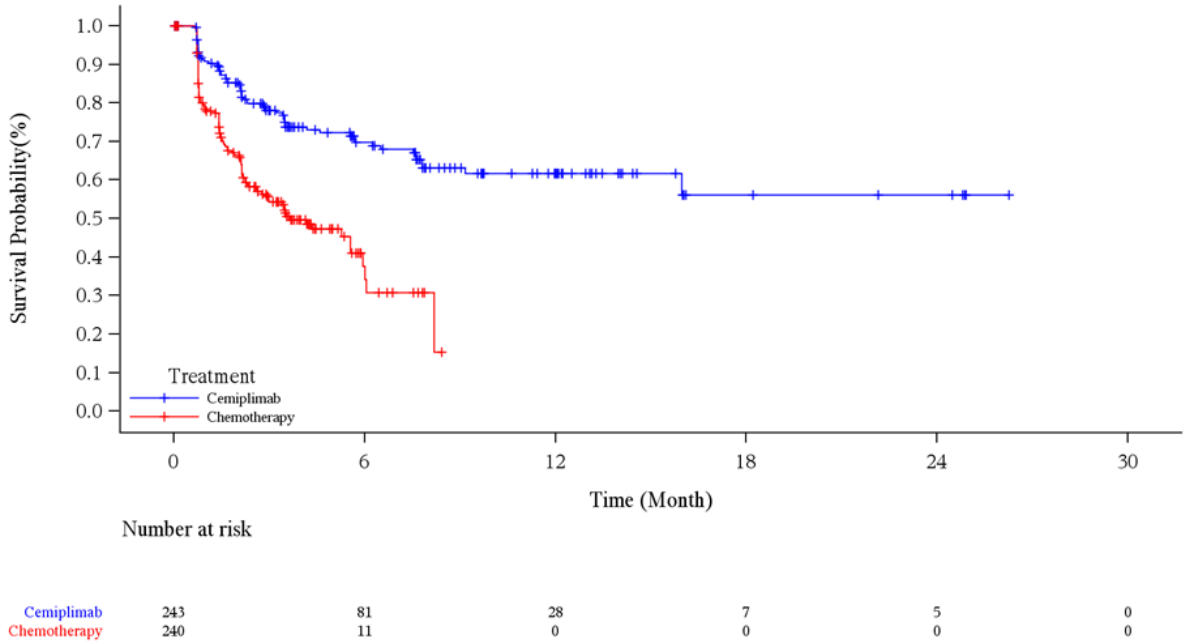


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Periphere Neuropathie“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

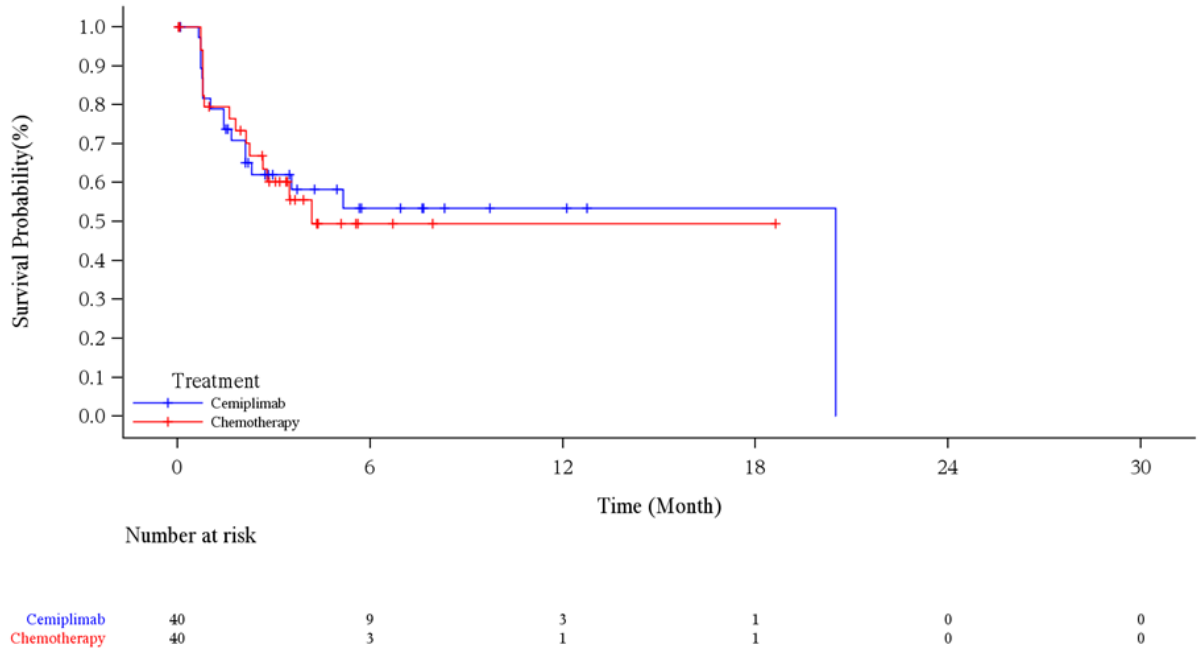


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Periphere Neuropathie“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	33/248 (13,3)	NC [18,04; NC]	111/231 (48,1)	2,17 [1,45; 3,22]	0,162 [0,108; 0,243] <0,0001	0,0352
Weiblich	11/35 (31,4)	NC [2,43; NC]	27/49 (55,1)	1,61 [1,45; 3,48]	0,380 [0,188; 0,768] 0,0070	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	26/157 (16,6)	NC [18,04; NC]	70/147 (47,6)	2,17 [1,41; 2,89]	0,209 [0,131; 0,333] <0,0001	0,7668
≥ 65	18/126 (14,3)	NC [12,68; NC]	68/133 (51,1)	2,14 [1,45; 3,38]	0,171 [0,101; 0,289] <0,0001	
Abstammung						
Weiß	33/243 (13,6)	NC [18,04; NC]	122/240 (50,8)	1,68 [1,41; 2,46]	0,148 [0,099; 0,221] <0,0001	0,0031
Nicht weiß	11/40 (27,5)	NC [2,73; NC]	16/40 (40,0)	4,40 [1,61; NC]	0,565 [0,261; 1,220] 0,1461	
Geografische Region						
Europa	31/215 (14,4)	NC [18,04; NC]	116/216 (53,7)	1,51 [1,38; 2,30]	0,146 [0,097; 0,221] <0,0001	0,0287
Asien	7/31 (22,6)	NC [NC; NC]	11/29 (37,9)	NC [1,61; NC]	0,509 [0,197; 1,319] 0,1648	
Rest der Welt	6/37 (16,2)	NC [7,66; NC]	11/35 (31,4)	2,99 [1,58; NC]	0,344 [0,126; 0,943] 0,0380	
ECOG-PS						
0	6/77 (7,8)	NC [NC; NC]	33/75 (44,0)	3,22 [0,92; NC]	0,117 [0,048; 0,285] <0,0001	0,1627
1	38/206 (18,4)	NC [18,04; NC]	105/205 (51,2)	1,84 [1,45; 2,46]	0,207 [0,141; 0,303] <0,0001	
Histologie						
Plattenepithel	13/122 (10,7)	NC [18,04; NC]	69/121 (57,0)	1,38 [0,79; 1,45]	0,081 [0,043; 0,155] <0,0001	0,0003
Nicht-Plattenepithel	31/161 (19,3)	NC [NC; NC]	69/159 (43,4)	2,83 [2,04; NC]	0,321 [0,209; 0,494] <0,0001	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Alopezie" des EORTC QLQ-LC13 statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Geschlecht“ (p=0,0352), „Abstammung“ (p=0,0031), „Geografische Region (p=0,0287) sowie „Histologie“ (p=0,0003). Die Effektschätzer in allen betroffenen Subgruppenausprägungen sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,182; 95 %-KI [0,128; 0,259]; vgl. Tabelle 4-47). Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-119).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Alopezie" des EORTC QLQ-LC13 zu den Subgruppen „Geschlecht“, „Abstammung“, „Geografische Region“ und „Histologie“ sind in Abbildung 4-186, Abbildung 4-187, Abbildung 4-188, Abbildung 4-189, Abbildung 4-190, Abbildung 4-191, Abbildung 4-192, Abbildung 4-193 und Abbildung 4-194 dargestellt.

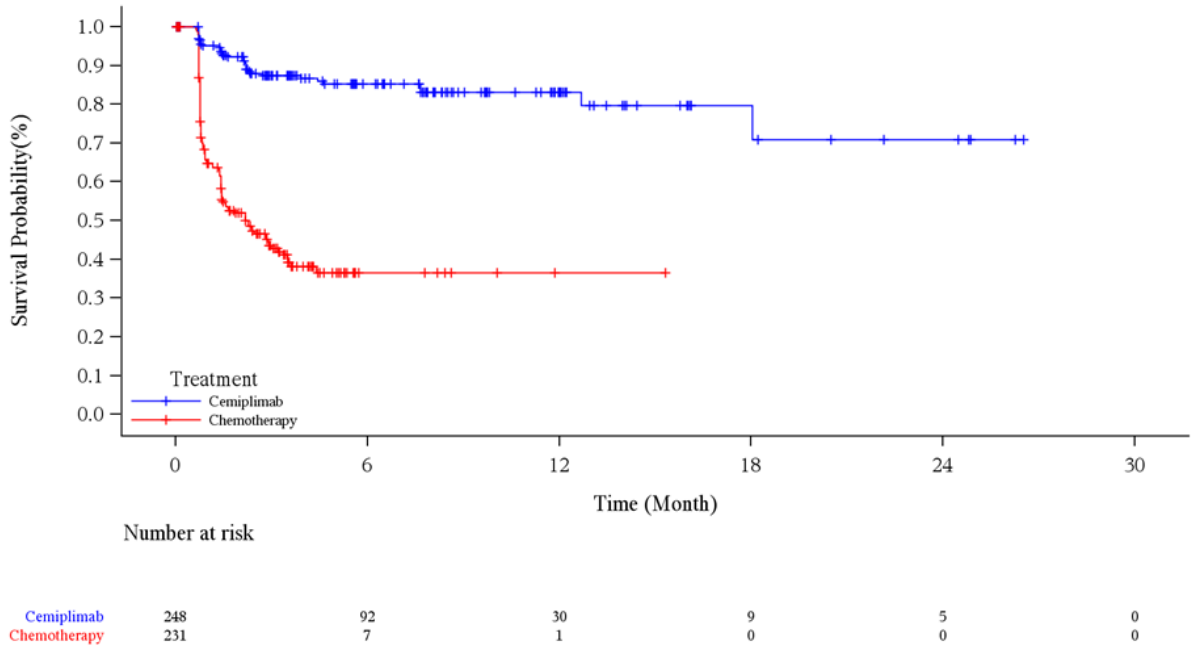


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

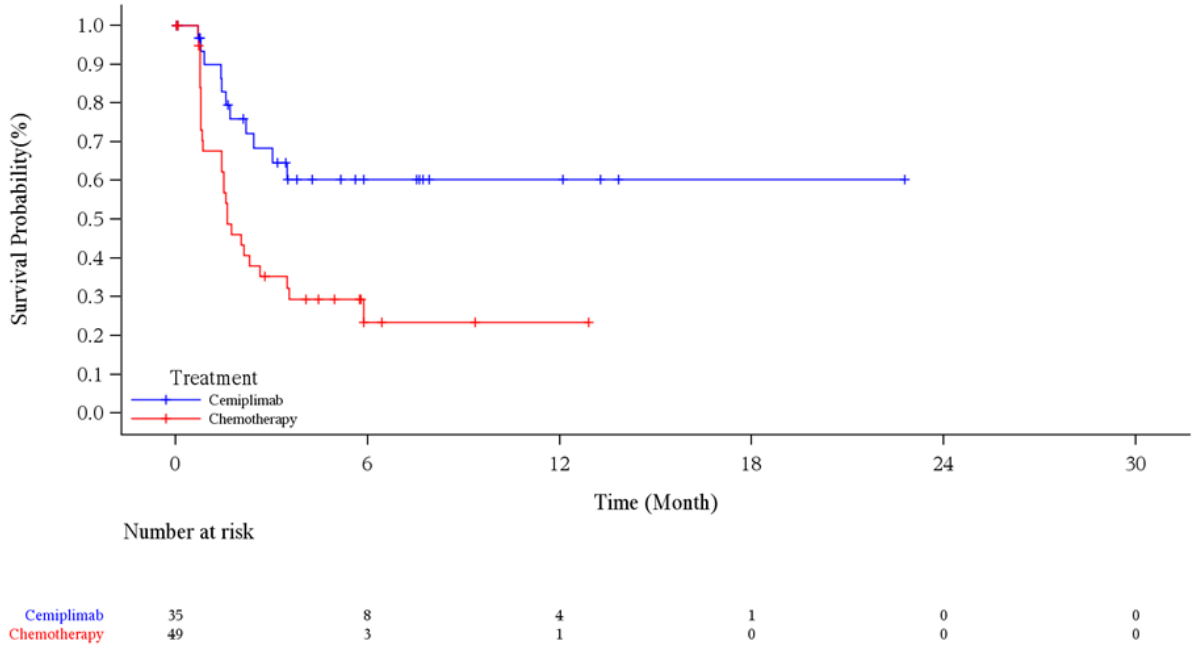


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

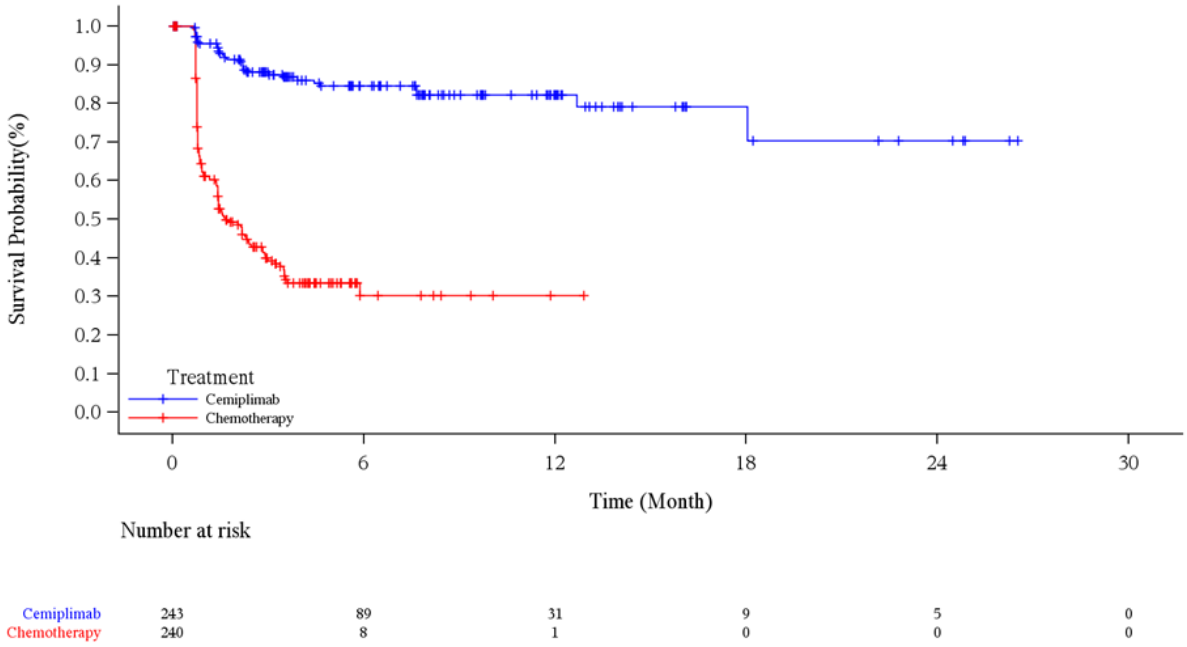


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

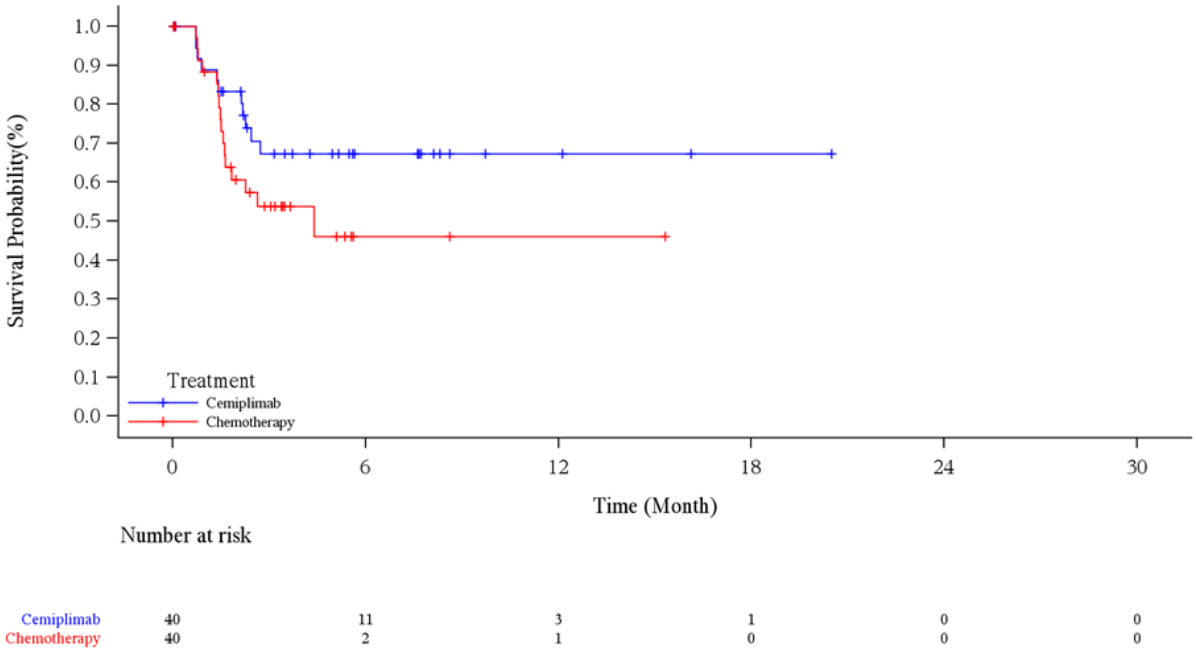


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

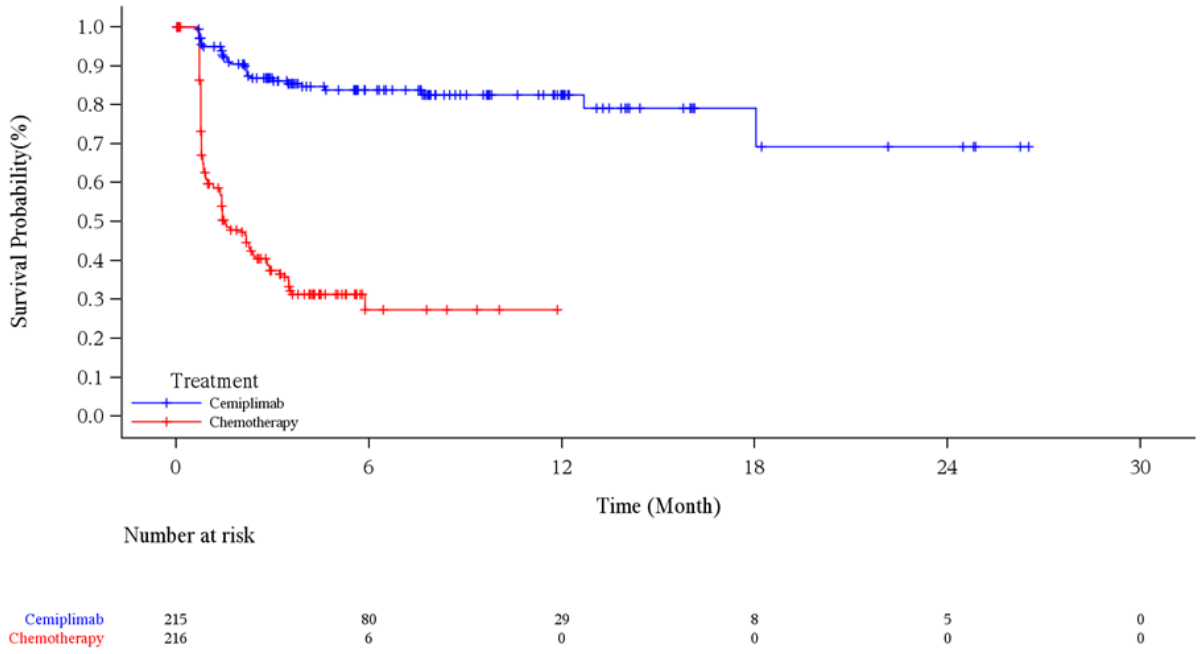


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Geografische Region: Europa, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

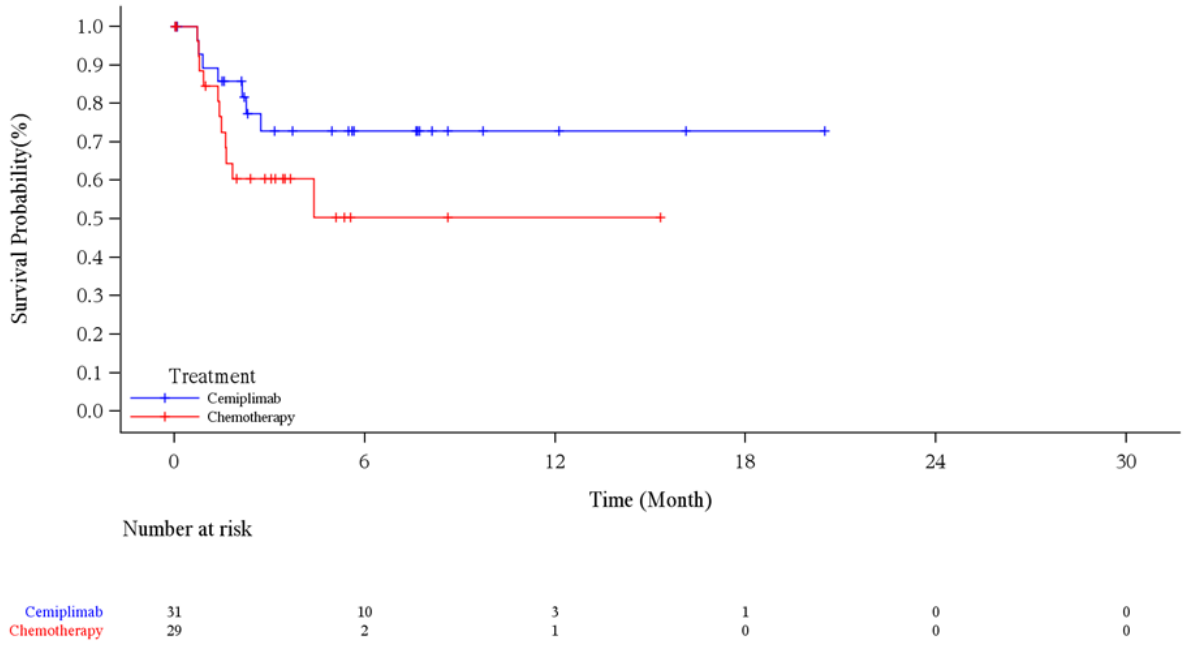


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Geografische Region: Asien, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

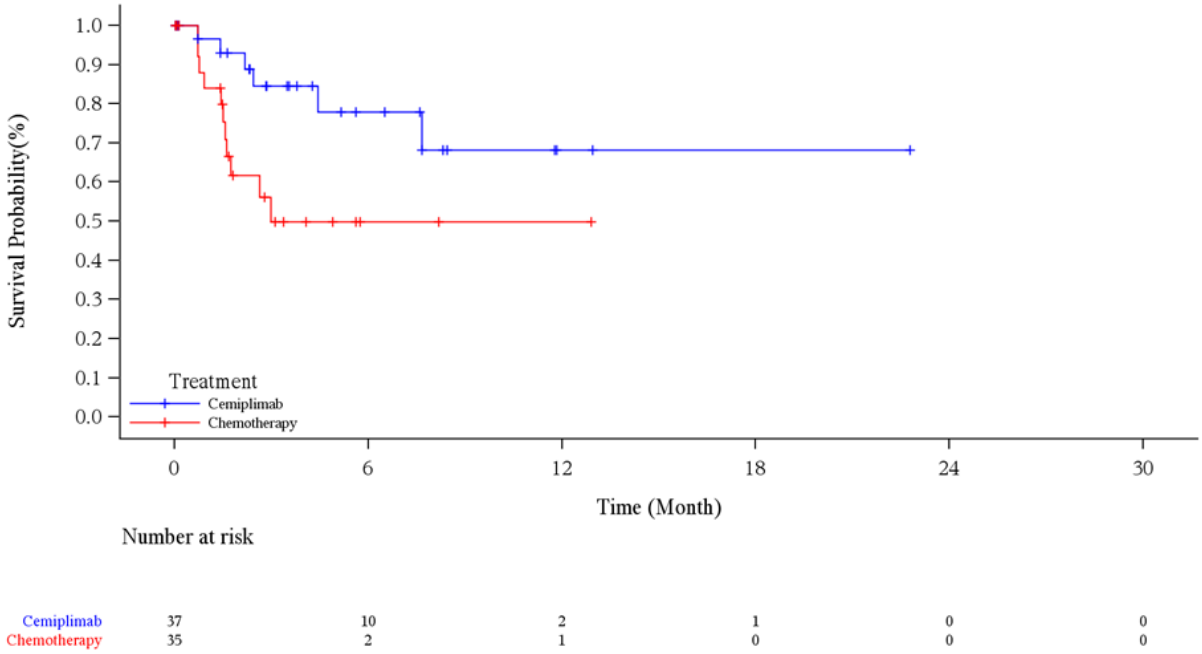


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Geografische Region: Rest der Welt, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

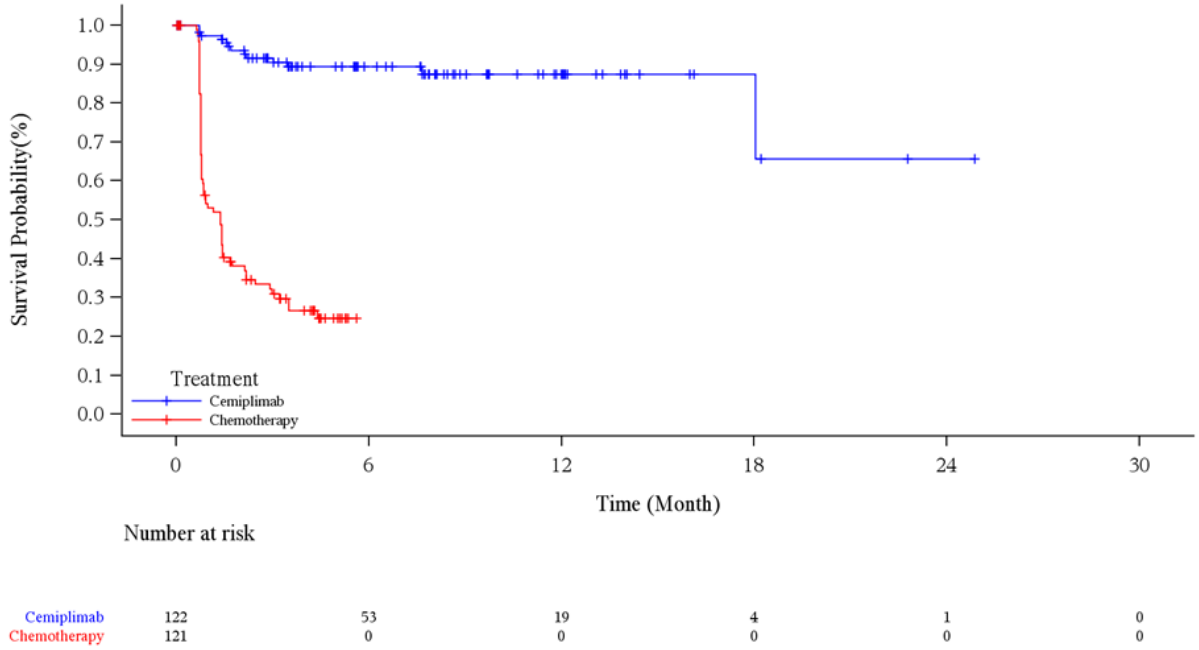


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Histologie: Plattenepithel, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

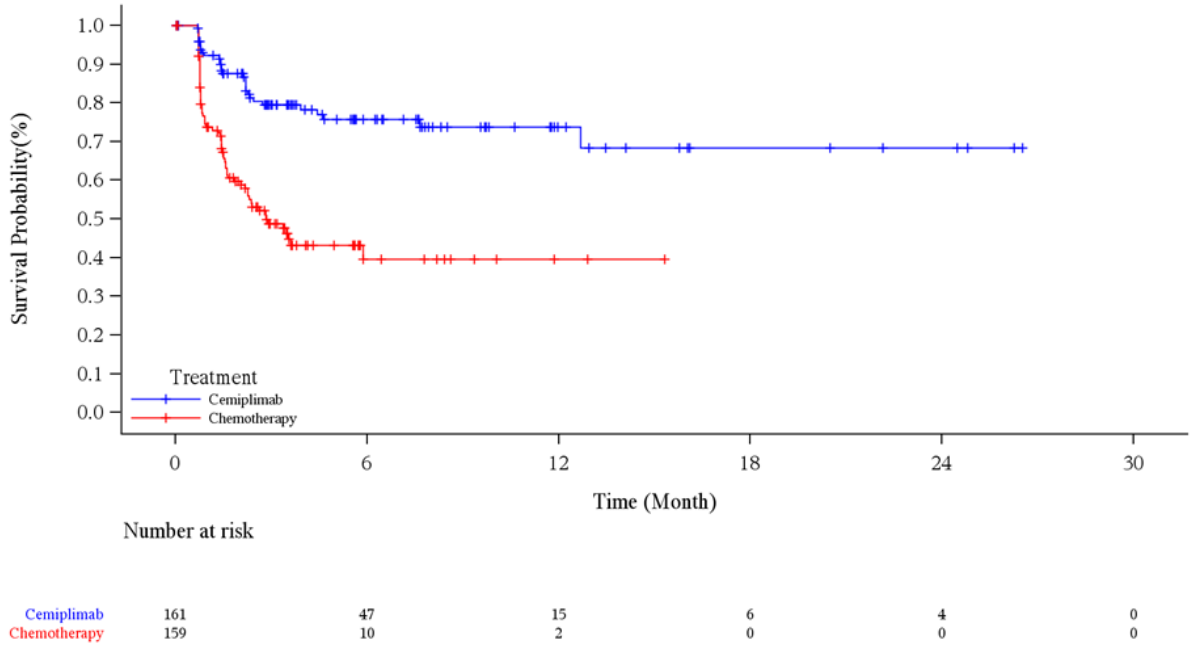


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Histologie: Nicht-Plattenepithel, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	53/248 (21,4)	NC [NC; NC]	61/231 (26,4)	NC [4,86; NC]	0,661 [0,455; 0,960] 0,0299	0,4835
Weiblich	8/35 (22,9)	13,86 [5,62; 13,86]	17/49 (34,7)	6,44 [2,14; NC]	0,372 [0,153; 0,901] 0,0286	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	31/157 (19,7)	NC [NC; NC]	42/147 (28,6)	NC [6,44; NC]	0,542 [0,337; 0,873] 0,0117	0,3299
≥ 65	30/126 (23,8)	NC [NC; NC]	36/133 (27,1)	NC [4,37; NC]	0,684 [0,419; 1,116] 0,1284	
Abstammung						
Weiß	55/243 (22,6)	NC [NC; NC]	63/240 (26,3)	NC [6,44; NC]	0,677 [0,468; 0,979] 0,0381	0,0823
Nicht weiß	6/40 (15,0)	NC [NC; NC]	15/40 (37,5)	4,86 [2,79; NC]	0,266 [0,101; 0,699] 0,0072	
Geografische Region						
Europa	49/215 (22,8)	NC [NC; NC]	49/216 (22,7)	NC [NC; NC]	0,777 [0,519; 1,164] 0,2217	0,0209
Asien	6/31 (19,4)	NC [NC; NC]	11/29 (37,9)	4,86 [2,43; NC]	0,411 [0,149; 1,130] 0,0848	
Rest der Welt	6/37 (16,2)	NC [NC; NC]	18/35 (51,4)	2,14 [0,82; 3,19]	0,199 [0,078; 0,511] 0,0008	
ECOG-PS						
0	13/77 (16,9)	NC [NC; NC]	26/75 (34,7)	NC [2,86; NC]	0,393 [0,201; 0,770] 0,0065	0,1164
1	48/206 (23,3)	NC [NC; NC]	52/205 (25,4)	NC [6,44; NC]	0,693 [0,464; 1,034] 0,0722	
Histologie						
Plattenepithel	37/122 (30,3)	NC [NC; NC]	29/121 (24,0)	NC [NC; NC]	0,992 [0,606; 1,626] 0,9758	0,0088
Nicht-Plattenepithel	24/161 (14,9)	NC [NC; NC]	49/159 (30,8)	NC [4,14; NC]	0,360 [0,219; 0,592] <0,0001	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Brustschmerzen" des EORTC QLQ-LC13 statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Geografische Region“ (p=0,0209) und „Histologie“ (p=0,0088). Die Effektschätzer in allen betroffenen Subgruppenausprägungen sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,592; 95 %-KI [0,421; 0,833]; vgl. Tabelle 4-47). Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-120).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Brustschmerzen" des EORTC QLQ-LC13 zu den Subgruppen „Geografische Region“ und „Histologie“ sind in Abbildung 4-195, Abbildung 4-196, Abbildung 4-197, Abbildung 4-198 und Abbildung 4-199 dargestellt.

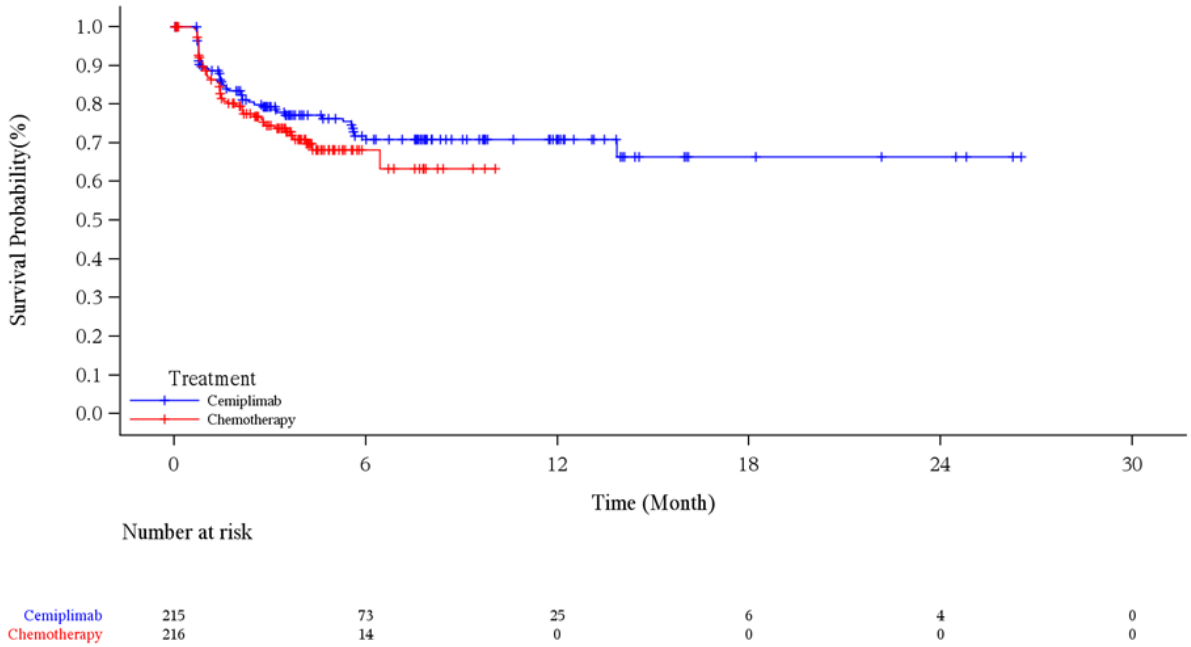


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Geografische Region: Europa, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

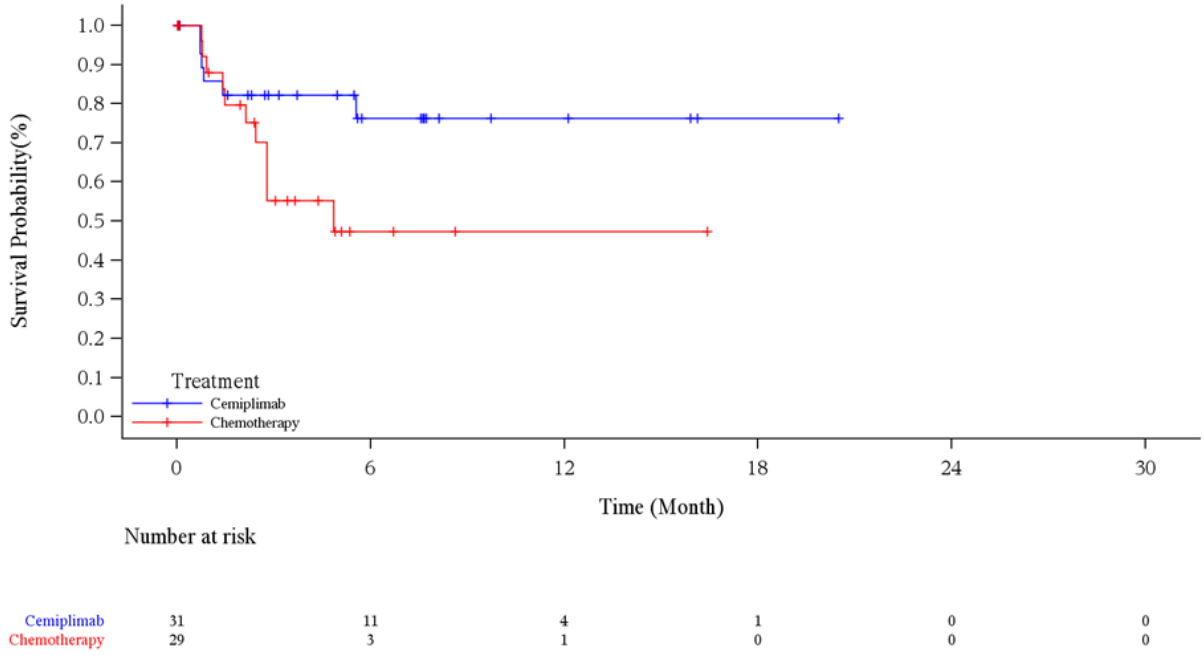


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Geografische Region: Asien, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

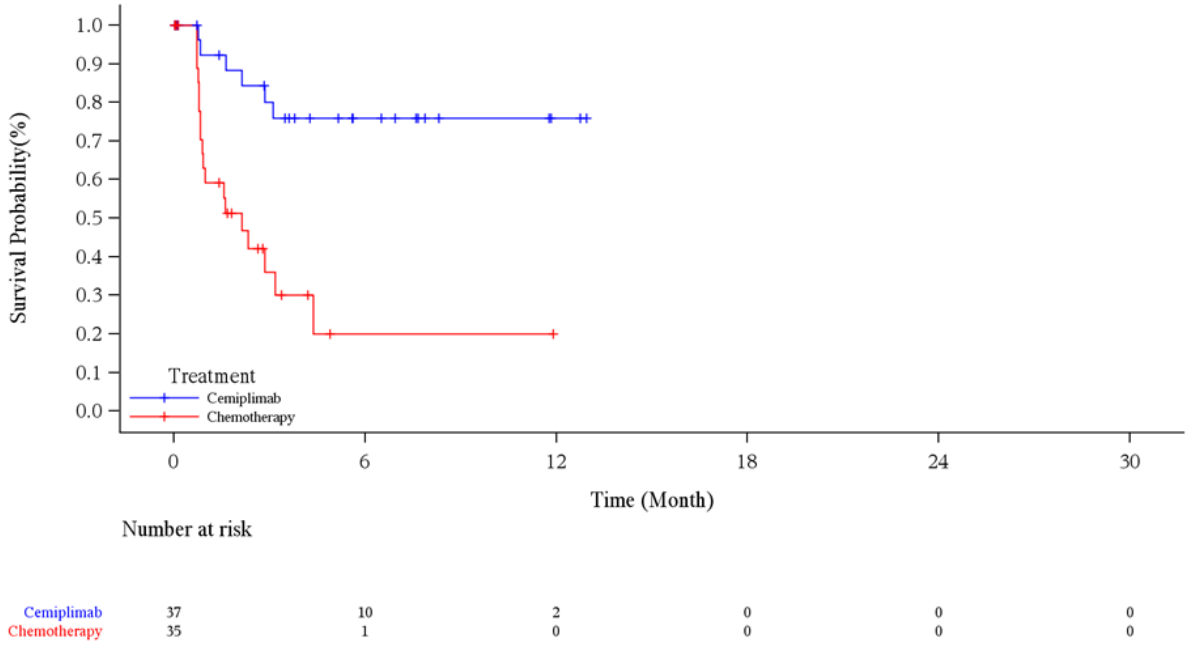


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Geografische Region: Rest der Welt, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

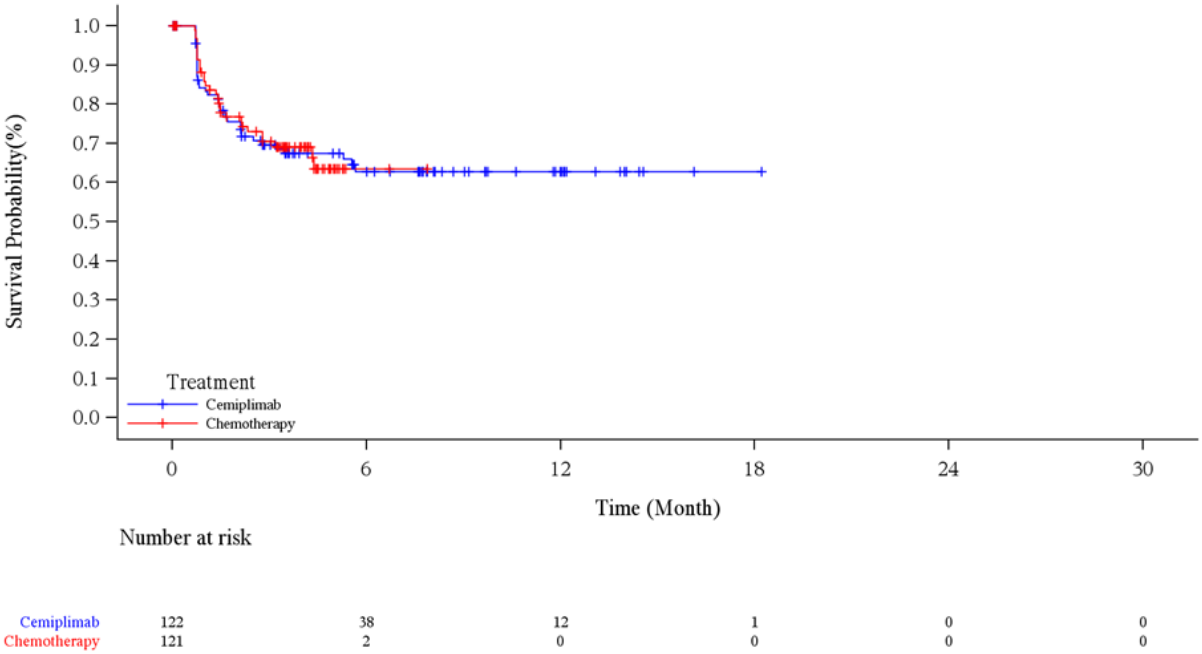


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Histologie: Plattenepithel, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation;.PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

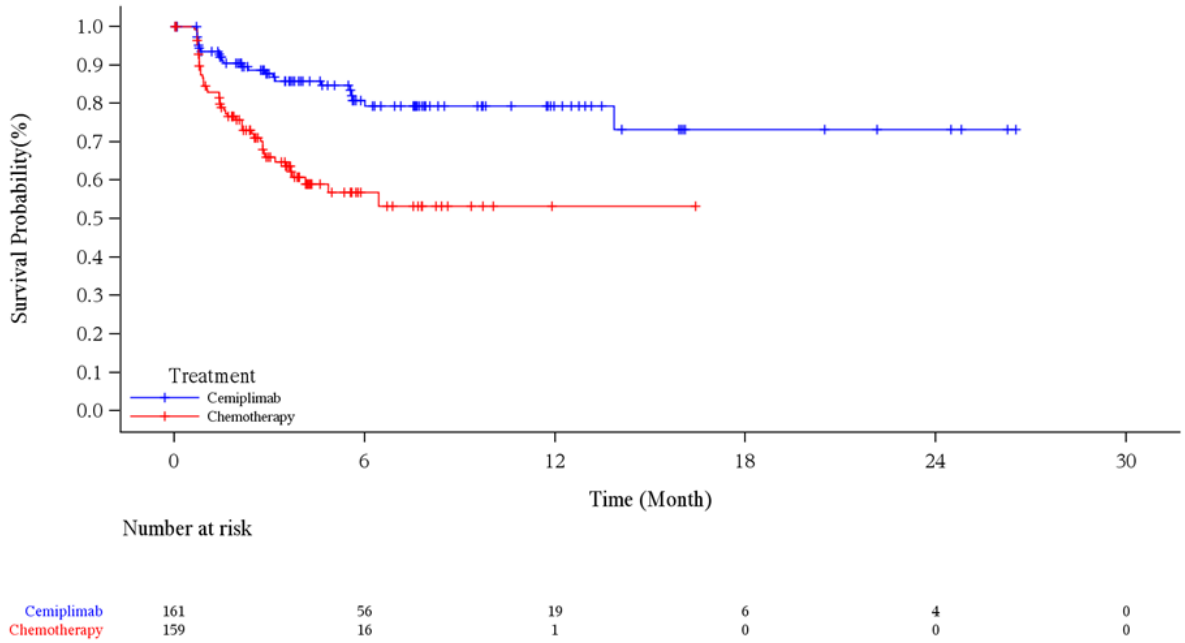


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Histologie: Nicht-Plattenepithel, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	72/248 (29,0)	NC [NC; NC]	64/231 (27,7)	NC [NC; NC]	0,889 [0,634; 1,247] 0,4957	0,9641
Weiblich	10/35 (28,6)	11,99 [2,20; NC]	14/49 (28,6)	NC [2,63; NC]	0,822 [0,355; 1,902] 0,6466	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	43/157 (27,4)	NC [NC; NC]	41/147 (27,9)	NC [NC; NC]	0,801 [0,521; 1,232] 0,3133	0,3948
≥ 65	39/126 (31,0)	NC [5,59; NC]	37/133 (27,8)	NC [4,17; NC]	1,007 [0,640; 1,584] 0,9753	
Abstammung						
Weiß	64/243 (26,3)	NC [NC; NC]	65/240 (27,1)	NC [NC; NC]	0,809 [0,571; 1,146] 0,2329	0,2836
Nicht weiß	18/40 (45,0)	3,71 [1,45; NC]	13/40 (32,5)	4,17 [2,50; NC]	1,257 [0,614; 2,572] 0,5315	
Geografische Region						
Europa	57/215 (26,5)	NC [NC; NC]	55/216 (25,5)	NC [NC; NC]	0,860 [0,592; 1,250] 0,4300	0,8621
Asien	12/31 (38,7)	NC [1,45; NC]	10/29 (34,5)	4,17 [2,99; NC]	1,087 [0,468; 2,528] 0,8460	
Rest der Welt	13/37 (35,1)	5,59 [2,14; NC]	13/35 (37,1)	2,33 [1,64; NC]	0,824 [0,378; 1,795] 0,6253	
ECOG-PS						
0	22/77 (28,6)	NC [3,71; NC]	25/75 (33,3)	NC [3,38; NC]	0,775 [0,437; 1,374] 0,3828	0,5345
1	60/206 (29,1)	NC [11,99; NC]	53/205 (25,9)	NC [NC; NC]	0,933 [0,643; 1,355] 0,7169	
Histologie						
Plattenepithel	38/122 (31,1)	NC [NC; NC]	35/121 (28,9)	NC [3,61; NC]	0,849 [0,534; 1,350] 0,4888	0,8671
Nicht-Plattenepithel	44/161 (27,3)	NC [11,99; NC]	43/159 (27,0)	NC [NC; NC]	0,899 [0,589; 1,373] 0,6231	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-121).

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	80/248 (32,3)	20,30 [17,08; NC]	62/231 (26,8)	8,61 [5,36; NC]	0,923 [0,658; 1,294] 0,6417	0,6401
Weiblich	10/35 (28,6)	13,14 [3,02; NC]	15/49 (30,6)	NC [2,14; NC]	0,794 [0,354; 1,781] 0,5764	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	53/157 (33,8)	20,30 [7,66; NC]	42/147 (28,6)	NC [5,36; NC]	0,900 [0,595; 1,363] 0,6193	0,8367
≥ 65	37/126 (29,4)	17,08 [8,08; NC]	35/133 (26,3)	8,61 [4,47; NC]	0,919 [0,575; 1,467] 0,7230	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	77/243 (31,7)	17,08 [13,14; NC]	64/240 (26,7)	NC [NC; NC]	0,918 [0,654; 1,288] 0,6195	0,8345
Nicht weiß	13/40 (32,5)	NC [2,79; NC]	13/40 (32,5)	8,61 [2,79; NC]	0,863 [0,400; 1,863] 0,7078	
Geografische Region						
Europa	66/215 (30,7)	17,08 [13,14; NC]	57/216 (26,4)	NC [NC; NC]	0,889 [0,619; 1,278] 0,5266	0,9661
Asien	10/31 (32,3)	NC [2,79; NC]	9/29 (31,0)	8,61 [3,12; NC]	0,992 [0,403; 2,444] 0,9863	
Rest der Welt	14/37 (37,8)	6,34 [1,58; NC]	11/35 (31,4)	2,40 [1,48; NC]	0,898 [0,403; 2,000] 0,7922	
ECOG-PS						
0	24/77 (31,2)	20,30 [13,14; NC]	18/75 (24,0)	NC [NC; NC]	1,194 [0,640; 2,228] 0,5767	0,3408
1	66/206 (32,0)	17,08 [7,66; NC]	59/205 (28,8)	8,61 [4,47; NC]	0,819 [0,573; 1,170] 0,2720	
Histologie						
Plattenepithel	39/122 (32,0)	NC [7,66; NC]	32/121 (26,4)	5,36 [4,11; NC]	0,844 [0,522; 1,365] 0,4903	0,7070
Nicht-Plattenepithel	51/161 (31,7)	17,08 [13,14; NC]	45/159 (28,3)	NC [8,61; NC]	0,961 [0,640; 1,443] 0,8488	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-122).

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	10/248 (4,0)	NC [NC; NC]	14/231 (6,1)	NC [NC; NC]	0,476 [0,203; 1,119] 0,0887	0,8466
Weiblich	4/35 (11,4)	NC [NC; NC]	10/49 (20,4)	NC [NC; NC]	0,512 [0,160; 1,632] 0,2576	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	7/157 (4,5)	NC [NC; NC]	15/147 (10,2)	NC [NC; NC]	0,310 [0,120; 0,799] 0,0153	0,2223
≥ 65	7/126 (5,6)	NC [NC; NC]	9/133 (6,8)	NC [NC; NC]	0,724 [0,266; 1,973] 0,5277	
Abstammung						
Weiß	14/243 (5,8)	NC [NC; NC]	18/240 (7,5)	NC [NC; NC]	0,577 [0,278; 1,196] 0,1393	0,9838
Nicht weiß	0/40	NC [NC; NC]	6/40 (15,0)	NC [NC; NC]	NC[d]	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geografische Region						
Europa	11/215 (5,1)	NC [NC; NC]	14/216 (6,5)	NC [NC; NC]	0,589 [0,257; 1,349] 0,2105	0,5999
Asien	0/31	NC [NC; NC]	2/29 (6,9)	NC [NC; NC]	NC[d]	
Rest der Welt	3/37 (8,1)	NC [NC; NC]	8/35 (22,9)	NC [2,50; NC]	0,283 [0,074; 1,087] 0,0661	
ECOG-PS						
0	2/77 (2,6)	NC [NC; NC]	10/75 (13,3)	NC [NC; NC]	0,170 [0,037; 0,775] 0,0221	0,0784
1	12/206 (5,8)	NC [NC; NC]	14/205 (6,8)	NC [NC; NC]	0,671 [0,303; 1,483] 0,3240	
Histologie						
Plattenepithel	5/122 (4,1)	NC [NC; NC]	9/121 (7,4)	NC [NC; NC]	0,212 [0,050; 0,891] 0,0342	0,7902
Nicht-Plattenepithel	9/161 (5,6)	NC [NC; NC]	15/159 (9,4)	NC [NC; NC]	0,558 [0,244; 1,276] 0,1667	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

d: HR und p-Wert nicht interpretierbar.

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-123).

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	4/248 (1,6)	NC [NC; NC]	4/231 (1,7)	NC [NC; NC]	0,650 [0,152; 2,790] 0,5624	0,9942
Weiblich	1/35 (2,9)	NC [NC; NC]	0/49	NC [NC; NC]	NC[d]	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	2/157 (1,3)	NC [NC; NC]	3/147 (2,0)	NC [NC; NC]	0,548 [0,091; 3,298] 0,5115	0,2371
≥ 65	3/126 (2,4)	NC [NC; NC]	1/133 (0,8)	NC [NC; NC]	2,217 [0,216; 22,711] 0,5025	
Abstammung						
Weiß	3/243 (1,2)	NC [NC; NC]	3/240 (1,3)	NC [NC; NC]	0,653 [0,119; 3,593] 0,6246	0,6172
Nicht weiß	2/40 (5,0)	NC [NC; NC]	1/40 (2,5)	NC [NC; NC]	1,724 [0,156; 19,015] 0,6564	
Geografische Region						
Europa	3/215 (1,4)	NC [NC; NC]	3/216 (1,4)	NC [NC; NC]	0,632 [0,112; 3,557] 0,6030	0,9999
Asien	2/31 (6,5)	NC [NC; NC]	0/29	NC [NC; NC]	NC[d]	
Rest der Welt	0/37	NC [NC; NC]	1/35 (2,9)	NC [NC; NC]	NC[d]	
ECOG-PS						
0	3/77 (3,9)	NC [NC; NC]	1/75 (1,3)	NC [NC; NC]	2,809 [0,292; 27,021] 0,3712	0,2925
1	2/206 (1,0)	NC [NC; NC]	3/205 (1,5)	NC [NC; NC]	0,417 [0,062; 2,798] 0,3681	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Histologie						
Plattenepithel	3/122 (2,5)	NC [NC; NC]	1/121 (0,8)	NC [NC; NC]	1,682 [0,152; 18,551] 0,6712	0,3616
Nicht-Plattenepithel	2/161 (1,2)	NC [NC; NC]	3/159 (1,9)	NC [NC; NC]	0,612 [0,102; 3,671] 0,5908	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
d: HR und p-Wert nicht interpretierbar.
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-124).

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	30/248 (12,1)	NC [22,37; NC]	46/231 (19,9)	14,36 [14,36; NC]	0,398 [0,244; 0,648] 0,0002	0,2690
Weiblich	6/35 (17,1)	NC [NC; NC]	8/49 (16,3)	NC [5,88; NC]	0,878 [0,302; 2,550] 0,8107	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	24/157 (15,3)	NC [22,37; NC]	27/147 (18,4)	NC [NC; NC]	0,534 [0,297; 0,958] 0,0355	0,3939
≥ 65	12/126 (9,5)	NC [NC; NC]	27/133 (20,3)	14,36 [5,88; NC]	0,371 [0,186; 0,737] 0,0046	
Abstammung						
Weiß	30/243 (12,3)	NC [22,37; NC]	45/240 (18,8)	NC [NC; NC]	0,454 [0,279; 0,740] 0,0015	0,7892
Nicht weiß	6/40 (15,0)	NC [9,69; NC]	9/40 (22,5)	14,36 [5,88; NC]	0,507 [0,179; 1,435] 0,2008	
Geografische Region						
Europa	27/215 (12,6)	NC [22,37; NC]	38/216 (17,6)	NC [NC; NC]	0,466 [0,275; 0,789] 0,0045	0,6669
Asien	5/31 (16,1)	NC [9,69; NC]	7/29 (24,1)	14,36 [3,52; NC]	0,585 [0,185; 1,850] 0,3612	
Rest der Welt	4/37 (10,8)	NC [NC; NC]	9/35 (25,7)	5,88 [5,88; NC]	0,317 [0,096; 1,049] 0,0598	
ECOG-PS						
0	10/77 (13,0)	22,37 [22,37; NC]	16/75 (21,3)	NC [NC; NC]	0,434 [0,190; 0,994] 0,0483	0,8728
1	26/206 (12,6)	NC [NC; NC]	38/205 (18,5)	14,36 [14,36; NC]	0,464 [0,276; 0,779] 0,0037	
Histologie						
Plattenepithel	15/122 (12,3)	NC [NC; NC]	26/121 (21,5)	NC [NC; NC]	0,393 [0,203; 0,760] 0,0055	0,2746
Nicht-Plattenepithel	21/161 (13,0)	NC [22,37; NC]	28/159 (17,6)	14,36 [14,36; NC]	0,525 [0,291; 0,948] 0,0326	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktionstest[c]
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-125).

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktionstest[c]
Geschlecht						
Männlich	4/248 (1,6)	NC [NC; NC]	7/231 (3,0)	12,29 [12,29; NC]	0,240 [0,059; 0,968] 0,0449	0,7355
Weiblich	1/35 (2,9)	NC [NC; NC]	2/49 (4,1)	NC [NC; NC]	0,685 [0,062; 7,564] 0,7578	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	3/157 (1,9)	NC [NC; NC]	3/147 (2,0)	NC [NC; NC]	0,670 [0,126; 3,573] 0,6391	0,5683
≥ 65	2/126 (1,6)	NC [NC; NC]	6/133 (4,5)	NC [12,29; NC]	0,208 [0,039; 1,119] 0,0673	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	2/243 (0,8)	NC [NC; NC]	5/240 (2,1)	NC [NC; NC]	0,167 [0,026; 1,073] 0,0593	0,4440
Nicht weiß	3/40 (7,5)	NC [NC; NC]	4/40 (10,0)	NC [12,29; NC]	0,611 [0,136; 2,738] 0,5193	
Geografische Region						
Europa	2/215 (0,9)	NC [NC; NC]	2/216 (0,9)	NC [NC; NC]	0,276 [0,025; 3,096] 0,2965	0,6822
Asien	2/31 (6,5)	NC [NC; NC]	3/29 (10,3)	NC [12,29; NC]	0,556 [0,093; 3,332] 0,5207	
Rest der Welt	1/37 (2,7)	NC [NC; NC]	4/35 (11,4)	NC [NC; NC]	0,209 [0,023; 1,876] 0,1622	
ECOG-PS						
0	77/77 (100,0)	NC [NC; NC]	75/75 (100,0)	NC [NC; NC]	1,000 [1,000; 1,000] NC	0,9998
1	5/206 (2,4)	NC [NC; NC]	9/205 (4,4)	NC [12,29; NC]	0,313 [0,096; 1,014] 0,0527	
Histologie						
Plattenepithel	1/122 (0,8)	NC [NC; NC]	2/121 (1,7)	NC [NC; NC]	0,414 [0,038; 4,569] 0,4717	0,7774
Nicht-Plattenepithel	4/161 (2,5)	NC [NC; NC]	7/159 (4,4)	NC [12,29; NC]	0,362 [0,100; 1,310] 0,1216	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-126).

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	3/248 (1,2)	NC [NC; NC]	9/231 (3,9)	NC [NC; NC]	0,204 [0,050; 0,824] 0,0257	0,9890
Weiblich	2/35 (5,7)	NC [NC; NC]	0/49	NC [NC; NC]	NC[d]	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	4/157 (2,5)	NC [NC; NC]	6/147 (4,1)	NC [NC; NC]	0,541 [0,152; 1,928] 0,3434	0,7515
≥ 65	1/126 (0,8)	NC [12,68; NC]	3/133 (2,3)	NC [NC; NC]	0,234 [0,023; 2,376] 0,2193	
Abstammung						
Weiß	4/243 (1,6)	NC [NC; NC]	3/240 (1,3)	NC [NC; NC]	0,926 [0,190; 4,508] 0,9240	0,1148
Nicht weiß	1/40 (2,5)	NC [NC; NC]	6/40 (15,0)	NC [NC; NC]	0,134 [0,016; 1,111] 0,0625	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geografische Region						
Europa	3/215 (1,4)	NC [NC; NC]	3/216 (1,4)	NC [NC; NC]	0,604 [0,101; 3,617] 0,5811	0,8928
Asien	0/31	NC [NC; NC]	5/29 (17,2)	NC [NC; NC]	NC[d]	
Rest der Welt	2/37 (5,4)	NC [NC; NC]	1/35 (2,9)	NC [NC; NC]	1,771 [0,160; 19,548] 0,6409	
ECOG-PS						
0	1/77 (1,3)	NC [NC; NC]	3/75 (4,0)	NC [NC; NC]	0,304 [0,032; 2,926] 0,3029	0,6438
1	4/206 (1,9)	NC [NC; NC]	6/205 (2,9)	NC [NC; NC]	0,463 [0,124; 1,734] 0,2531	
Histologie						
Plattenepithel	0/122	NC [NC; NC]	2/121 (1,7)	NC [NC; NC]	NC[d]	0,9933
Nicht-Plattenepithel	5/161 (3,1)	NC [NC; NC]	7/159 (4,4)	NC [NC; NC]	0,596 [0,185; 1,924] 0,3867	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
d: HR und p-Wert nicht interpretierbar.
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-127).

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	19/248 (7,7)	NC [NC; NC]	43/231 (18,6)	NC [NC; NC]	0,291 [0,167; 0,509] <0,0001	0,2449
Weiblich	1/35 (2,9)	NC [NC; NC]	12/49 (24,5)	NC [6,01; NC]	0,086 [0,011; 0,666] 0,0188	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	10/157 (6,4)	NC [NC; NC]	33/147 (22,4)	NC [6,01; NC]	0,168 [0,080; 0,353] <0,0001	0,1659
≥ 65	10/126 (7,9)	NC [NC; NC]	22/133 (16,5)	NC [NC; NC]	0,402 [0,190; 0,853] 0,0176	
Abstammung						
Weiß	14/243 (5,8)	NC [NC; NC]	49/240 (20,4)	NC [NC; NC]	0,205 [0,112; 0,376] <0,0001	0,0333
Nicht weiß	6/40 (15,0)	NC [13,80; NC]	6/40 (15,0)	NC [NC; NC]	0,770 [0,246; 2,411] 0,6542	
Geografische Region						
Europa	12/215 (5,6)	NC [NC; NC]	46/216 (21,3)	NC [NC; NC]	0,189 [0,098; 0,363] <0,0001	0,0646
Asien	4/31 (12,9)	NC [13,80; NC]	6/29 (20,7)	NC [NC; NC]	0,489 [0,136; 1,756] 0,2727	
Rest der Welt	4/37 (10,8)	NC [NC; NC]	3/35 (8,6)	NC [NC; NC]	0,952 [0,210; 4,310] 0,9492	
ECOG-PS						
0	3/77 (3,9)	NC [NC; NC]	17/75 (22,7)	NC [6,01; NC]	0,122 [0,035; 0,424] 0,0010	0,1650
1	17/206 (8,3)	NC [NC; NC]	38/205 (18,5)	NC [NC; NC]	0,324 [0,181; 0,581] 0,0002	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Histologie						
Plattenepithel	7/122 (5,7)	NC [NC; NC]	30/121 (24,8)	NC [NC; NC]	0,108 [0,042; 0,282] <0,0001	0,0505
Nicht-Plattenepithel	13/161 (8,1)	NC [NC; NC]	25/159 (15,7)	NC [NC; NC]	0,423 [0,215; 0,833] 0,0128	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Periphere Neuropathie" des EORTC QLQ-LC13 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Abstammung" (p=0,0333). Der Effektschätzer in beiden Subgruppenausprägungen „Weiß" ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,239; 95 %-KI [0,139; 0,410]; vgl. Tabelle 4-48). Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-128).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Periphere Neuropathie" des EORTC QLQ-LC13 zur Subgruppe „Abstammung" sind in Abbildung 4-200 und Abbildung 4-201 dargestellt.

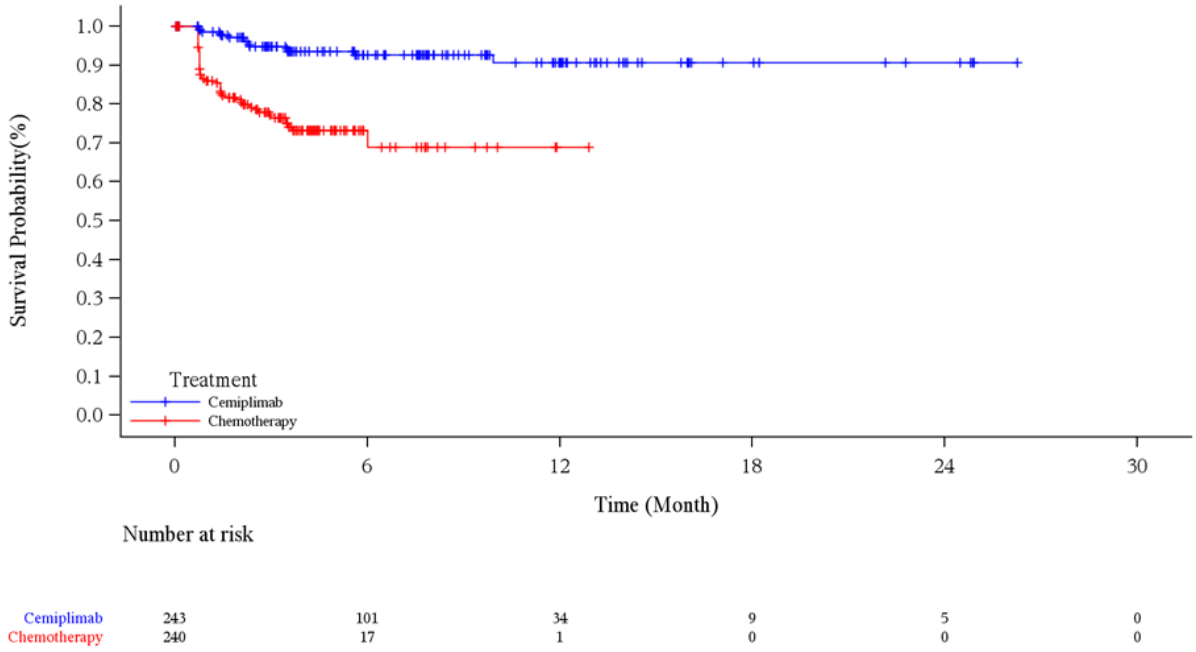


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Periphere Neuropathie“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

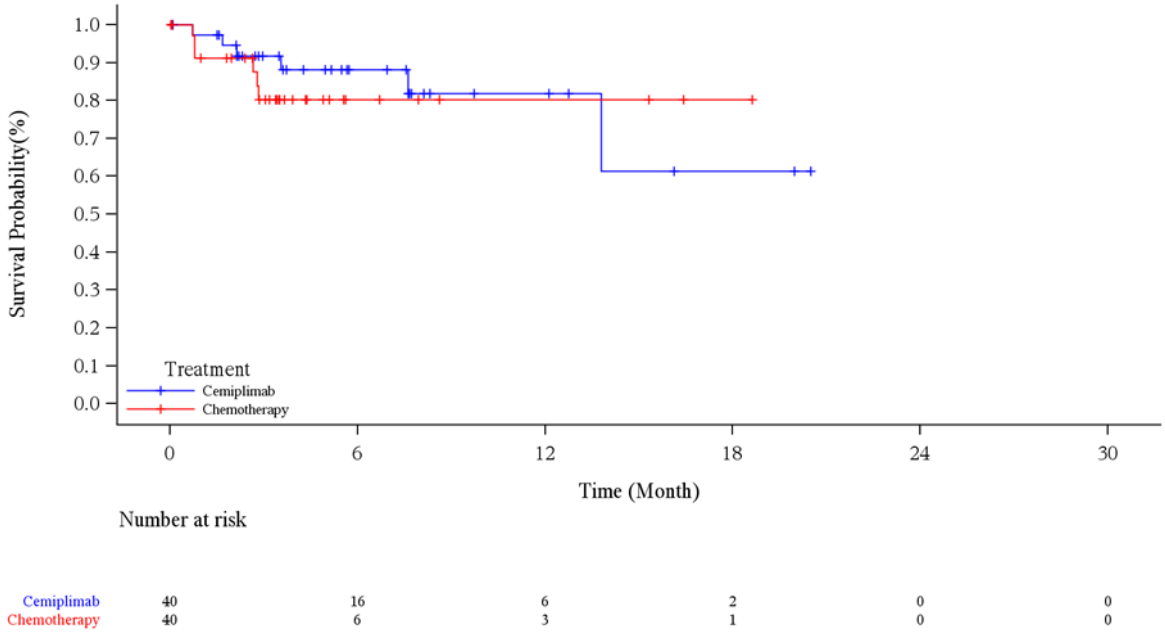


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Periphere Neuropathie“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	5/248 (2,0)	NC [NC; NC]	63/231 (27,3)	12,29 [12,29; NC]	0,050 [0,020; 0,127] <0,0001	0,0030
Weiblich	5/35 (14,3)	NC [NC; NC]	13/49 (26,5)	NC [2,99; NC]	0,415 [0,148; 1,170] 0,0963	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	4/157 (2,5)	NC [NC; NC]	39/147 (26,5)	NC [NC; NC]	0,074 [0,026; 0,206] <0,0001	0,2931
≥ 65	6/126 (4,8)	NC [NC; NC]	37/133 (27,8)	12,29 [7,62; NC]	0,126 [0,053; 0,301] <0,0001	
Abstammung						
Weiß	7/243 (2,9)	NC [NC; NC]	68/240 (28,3)	NC [7,62; NC]	0,074 [0,034; 0,162] <0,0001	0,0514
Nicht weiß	3/40 (7,5)	NC [NC; NC]	8/40 (20,0)	12,29 [5,06; NC]	0,304 [0,080; 1,151] 0,0797	
Geografische Region						
Europa	7/215 (3,3)	NC [NC; NC]	66/216 (30,6)	NC [7,62; NC]	0,075 [0,034; 0,165] <0,0001	0,1950
Asien	1/31 (3,2)	NC [NC; NC]	6/29 (20,7)	12,29 [5,06; NC]	0,136 [0,016; 1,137] 0,0656	
Rest der Welt	2/37 (5,4)	NC [NC; NC]	4/35 (11,4)	NC [NC; NC]	0,390 [0,071; 2,131] 0,2769	
ECOG-PS						
0	2/77 (2,6)	NC [NC; NC]	17/75 (22,7)	NC [NC; NC]	0,097 [0,022; 0,422] 0,0018	0,9380
1	8/206 (3,9)	NC [NC; NC]	59/205 (28,8)	12,29 [7,62; NC]	0,092 [0,043; 0,193] <0,0001	
Histologie						
Plattenepithel	1/122 (0,8)	NC [NC; NC]	45/121 (37,2)	NC [1,45; NC]	0,015 [0,002; 0,107] <0,0001	0,0069
Nicht-Plattenepithel	9/161 (5,6)	NC [NC; NC]	31/159 (19,5)	NC [12,29; NC]	0,226 [0,107; 0,478] 0,0001	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Alopezie" des EORTC QLQ-LC13 statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Geschlecht“ (p=0,0030) und „Histologie“ (p=0,0069). Die Effektschätzer in allen betroffenen Subgruppenausprägungen sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,092; 95 %-KI [0,047; 0,178]; vgl. Tabelle 4-48). Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-129).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Alopezie" des EORTC QLQ-LC13 zu den Subgruppen „Geschlecht“ und „Histologie“ sind in Abbildung 4-202, Abbildung 4-203, Abbildung 4-204 und Abbildung 4-205 dargestellt.

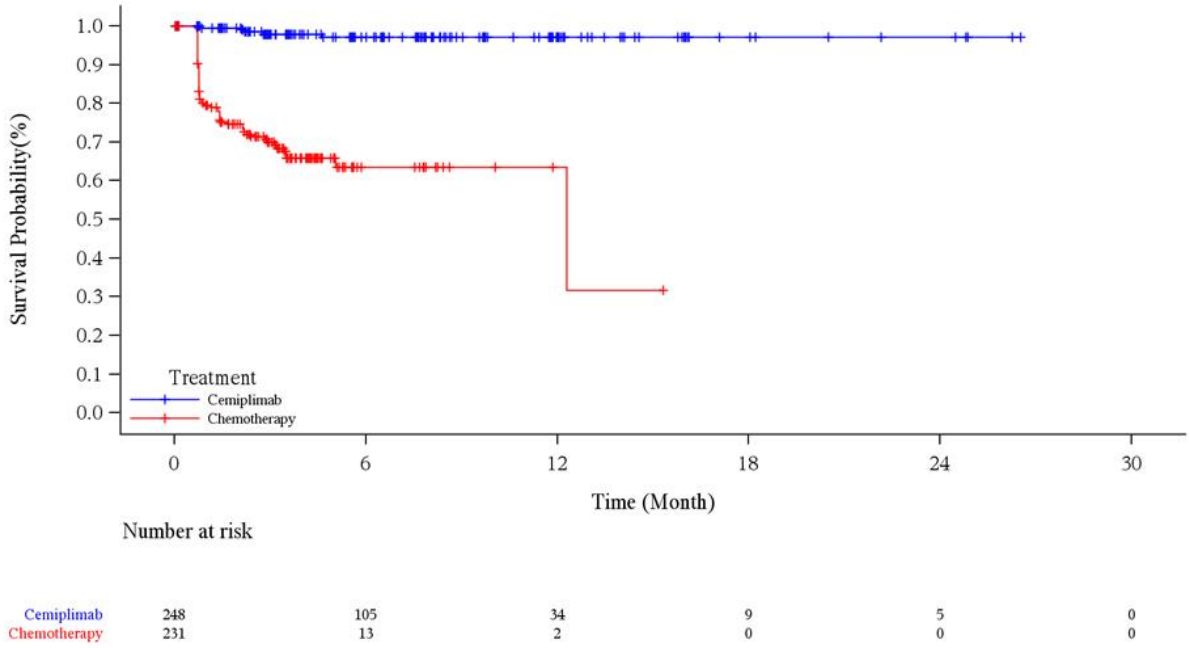


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

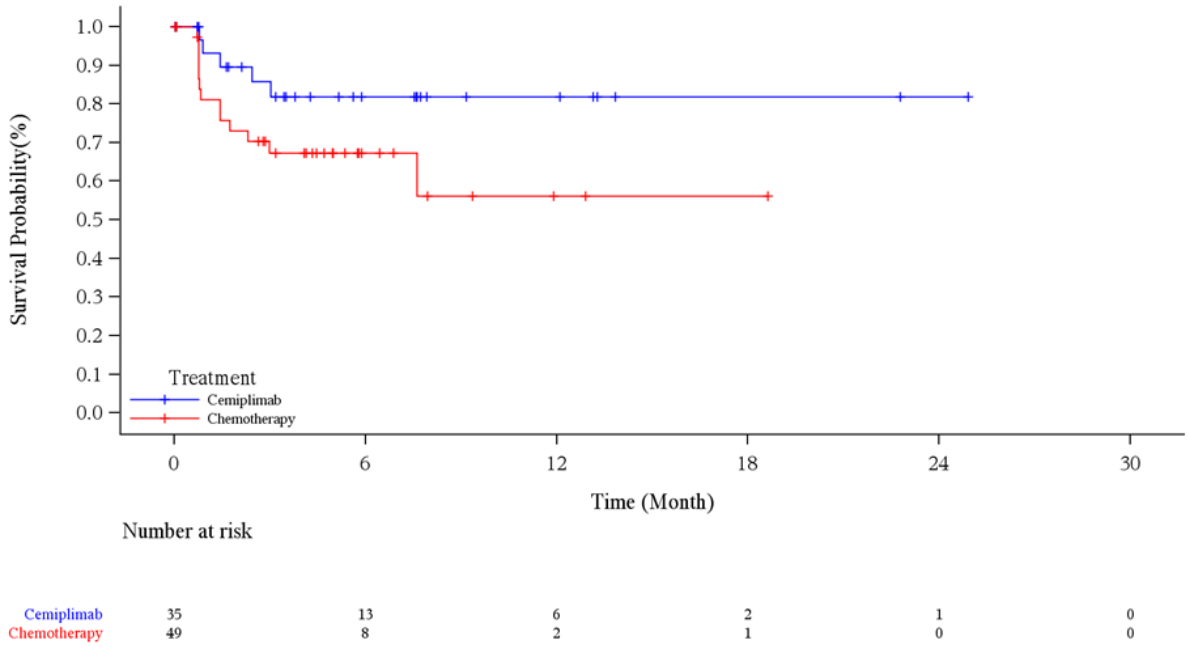


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

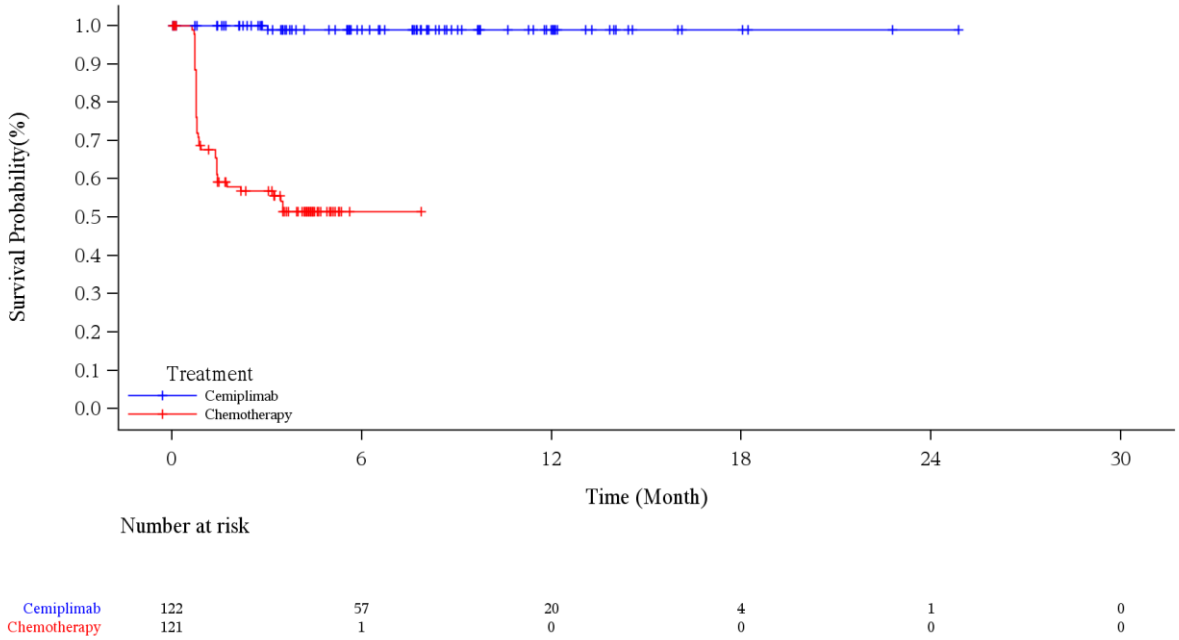


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Histologie: Plattenepithel, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

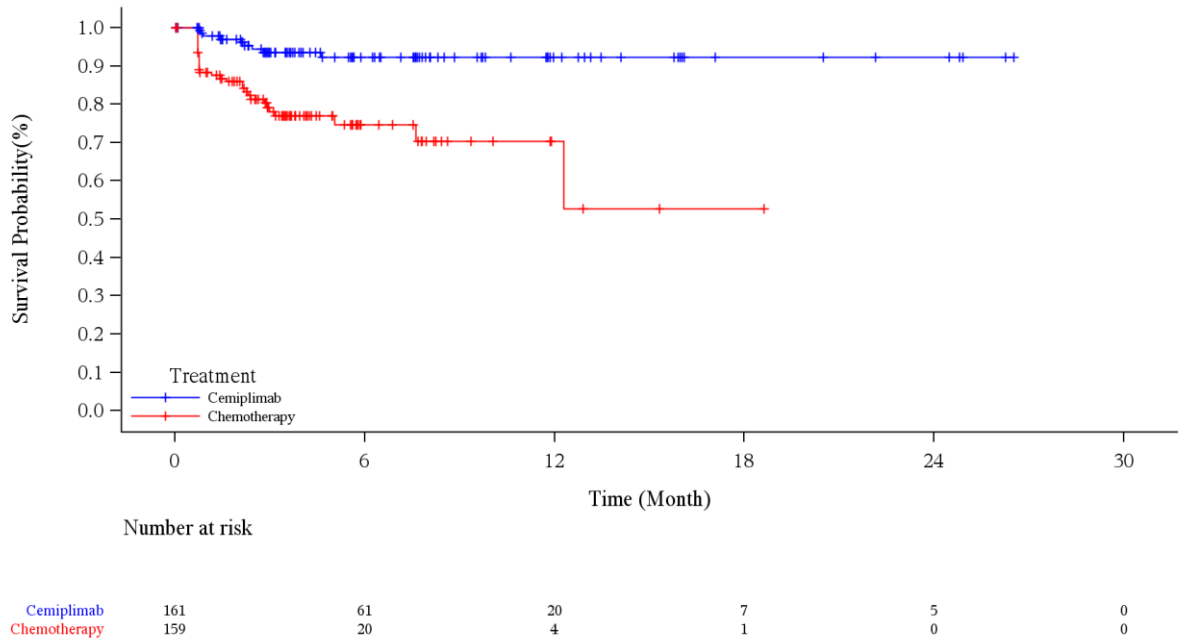


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe Histologie: Nicht-Plattenepithel, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	9/248 (3,6)	NC [NC; NC]	14/231 (6,1)	NC [NC; NC]	0,488 [0,207; 1,148] 0,1002	0,8607
Weiblich	1/35 (2,9)	NC [NC; NC]	2/49 (4,1)	NC [NC; NC]	0,487 [0,043; 5,492] 0,5607	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	6/157 (3,8)	NC [NC; NC]	9/147 (6,1)	NC [NC; NC]	0,543 [0,193; 1,528] 0,2476	0,9321
≥ 65	4/126 (3,2)	NC [NC; NC]	7/133 (5,3)	NC [NC; NC]	0,434 [0,122; 1,538] 0,1960	
Abstammung						
Weiß	8/243 (3,3)	NC [NC; NC]	14/240 (5,8)	NC [NC; NC]	0,431 [0,176; 1,056] 0,0657	0,5894
Nicht weiß	2/40 (5,0)	NC [NC; NC]	2/40 (5,0)	NC [NC; NC]	0,845 [0,119; 6,001] 0,8663	
Geografische Region						
Europa	6/215 (2,8)	NC [NC; NC]	10/216 (4,6)	NC [NC; NC]	0,483 [0,173; 1,349] 0,1650	0,8214
Asien	2/31 (6,5)	NC [NC; NC]	2/29 (6,9)	NC [NC; NC]	0,916 [0,129; 6,503] 0,9299	
Rest der Welt	2/37 (5,4)	NC [9,72; NC]	4/35 (11,4)	NC [NC; NC]	0,369 [0,066; 2,058] 0,2557	
ECOG-PS						
0	3/77 (3,9)	NC [NC; NC]	5/75 (6,7)	NC [NC; NC]	0,414 [0,088; 1,934] 0,2619	0,9745
1	7/206 (3,4)	NC [NC; NC]	11/205 (5,4)	NC [NC; NC]	0,515 [0,198; 1,343] 0,1751	
Histologie						
Plattenepithel	5/122 (4,1)	NC [NC; NC]	3/121 (2,5)	NC [NC; NC]	1,401 [0,335; 5,863] 0,6442	0,1410
Nicht-Plattenepithel	5/161 (3,1)	NC [NC; NC]	13/159 (8,2)	NC [NC; NC]	0,300 [0,105; 0,855] 0,0243	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-130).

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	16/248 (6,5)	NC [NC; NC]	14/231 (6,1)	NC [NC; NC]	0,725 [0,344; 1,528] 0,3973	0,8356
Weiblich	1/35 (2,9)	NC [NC; NC]	2/49 (4,1)	NC [NC; NC]	0,675 [0,061; 7,450] 0,7487	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	7/157 (4,5)	NC [NC; NC]	9/147 (6,1)	NC [NC; NC]	0,575 [0,210; 1,575] 0,2819	0,2083
≥ 65	10/126 (7,9)	NC [NC; NC]	7/133 (5,3)	NC [NC; NC]	1,071 [0,398; 2,886] 0,8921	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	13/243 (5,3)	NC [NC; NC]	14/240 (5,8)	NC [NC; NC]	0,657 [0,301; 1,438] 0,2936	0,4034
Nicht weiß	4/40 (10,0)	NC [NC; NC]	2/40 (5,0)	NC [NC; NC]	1,441 [0,259; 8,025] 0,6765	
Geografische Region						
Europa	10/215 (4,7)	NC [NC; NC]	12/216 (5,6)	NC [NC; NC]	0,644 [0,274; 1,517] 0,3144	0,3725
Asien	4/31 (12,9)	NC [NC; NC]	1/29 (3,4)	NC [NC; NC]	3,086 [0,339; 28,049] 0,3171	
Rest der Welt	3/37 (8,1)	NC [7,72; NC]	3/35 (8,6)	NC [NC; NC]	0,646 [0,126; 3,313] 0,6006	
ECOG-PS						
0	6/77 (7,8)	NC [NC; NC]	4/75 (5,3)	NC [NC; NC]	1,040 [0,275; 3,934] 0,9541	0,4517
1	11/206 (5,3)	NC [NC; NC]	12/205 (5,9)	NC [NC; NC]	0,657 [0,284; 1,519] 0,3260	
Histologie						
Plattenepithel	4/122 (3,3)	NC [NC; NC]	5/121 (4,1)	NC [NC; NC]	0,319 [0,066; 1,527] 0,1526	0,4236
Nicht-Plattenepithel	13/161 (8,1)	NC [NC; NC]	11/159 (6,9)	NC [NC; NC]	0,988 [0,439; 2,224] 0,9759	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-131).

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	18/248 (7,3)	NC [NC; NC]	16/231 (6,9)	NC [NC; NC]	0,606 [0,297; 1,237] 0,1686	0,3863
Weiblich	2/35 (5,7)	NC [NC; NC]	7/49 (14,3)	NC [NC; NC]	0,362 [0,075; 1,745] 0,2057	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	10/157 (6,4)	NC [NC; NC]	10/147 (6,8)	NC [NC; NC]	0,529 [0,206; 1,359] 0,1860	0,9451
≥ 65	10/126 (7,9)	NC [NC; NC]	13/133 (9,8)	NC [NC; NC]	0,608 [0,264; 1,403] 0,2436	
Abstammung						
Weiß	17/243 (7,0)	NC [NC; NC]	17/240 (7,1)	NC [NC; NC]	0,640 [0,317; 1,294] 0,2140	0,4080
Nicht weiß	3/40 (7,5)	NC [9,69; NC]	6/40 (15,0)	NC [NC; NC]	0,332 [0,081; 1,357] 0,1248	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geografische Region						
Europa	15/215 (7,0)	NC [NC; NC]	15/216 (6,9)	NC [NC; NC]	0,656 [0,309; 1,389] 0,2701	0,4533
Asien	3/31 (9,7)	NC [9,69; NC]	3/29 (10,3)	NC [NC; NC]	0,662 [0,130; 3,376] 0,6197	
Rest der Welt	2/37 (5,4)	NC [NC; NC]	5/35 (14,3)	NC [NC; NC]	0,247 [0,046; 1,324] 0,1025	
ECOG-PS						
0	6/77 (7,8)	NC [NC; NC]	3/75 (4,0)	NC [NC; NC]	1,692 [0,416; 6,878] 0,4623	0,1292
1	14/206 (6,8)	NC [NC; NC]	20/205 (9,8)	NC [NC; NC]	0,406 [0,199; 0,828] 0,0133	
Histologie						
Plattenepithel	8/122 (6,6)	NC [15,93; NC]	12/121 (9,9)	NC [NC; NC]	0,290 [0,102; 0,826] 0,0205	0,2356
Nicht-Plattenepithel	12/161 (7,5)	NC [NC; NC]	11/159 (6,9)	NC [NC; NC]	0,830 [0,361; 1,907] 0,6609	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-132).

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	128/248 (51,6)	1,58 [1,45; 2,14]	90/231 (39,0)	2,23 [1,68; 3,81]	1,307 [0,996; 1,716] 0,0535	0,8040
Weiblich	17/35 (48,6)	1,40 [0,76; 1,71]	18/49 (36,7)	1,51 [0,82; 3,48]	1,170 [0,592; 2,313] 0,6522	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	75/157 (47,8)	1,51 [1,41; 2,14]	60/147 (40,8)	1,68 [1,41; 2,99]	1,076 [0,762; 1,520] 0,6755	0,0919
≥ 65	70/126 (55,6)	1,51 [1,45; 2,27]	48/133 (36,1)	3,12 [1,74; NC]	1,595 [1,103; 2,307] 0,0131	
Abstammung						
Weiß	120/243 (49,4)	1,58 [1,45; 2,14]	91/240 (37,9)	2,17 [1,51; 3,78]	1,202 [0,911; 1,584] 0,1931	0,2552
Nicht weiß	25/40 (62,5)	0,89 [0,76; 2,10]	17/40 (42,5)	1,84 [0,92; NC]	1,747 [0,941; 3,244] 0,0772	
Geografische Region						
Europa	106/215 (49,3)	1,54 [1,45; 2,14]	81/216 (37,5)	2,23 [1,54; 3,98]	1,278 [0,954; 1,714] 0,1006	0,6748
Asien	17/31 (54,8)	1,41 [0,79; 3,22]	14/29 (48,3)	2,66 [0,79; NC]	1,473 [0,724; 2,996] 0,2855	
Rest der Welt	22/37 (59,5)	1,58 [0,76; 2,30]	13/35 (37,1)	0,99 [0,76; 3,81]	0,993 [0,496; 1,985] 0,9836	
ECOG-PS						
0	36/77 (46,8)	1,64 [1,41; 2,83]	28/75 (37,3)	1,74 [1,45; 8,44]	1,190 [0,718; 1,972] 0,4998	0,9742
1	109/206 (52,9)	1,51 [1,45; 2,10]	80/205 (39,0)	2,17 [1,51; 3,81]	1,309 [0,979; 1,750] 0,0697	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Histologie						
Plattenepithel	63/122 (51,6)	1,71 [1,45; 2,83]	44/121 (36,4)	3,12 [1,68; NC]	1,310 [0,886; 1,938] 0,1765	0,8801
Nicht-Plattenepithel	82/161 (50,9)	1,48 [1,41; 1,71]	64/159 (40,3)	1,74 [1,45; 3,12]	1,265 [0,910; 1,757] 0,1616	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-133).

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	33/248 (13,3)	1,41 [0,79; 1,45]	33/231 (14,3)	0,76 [0,76; 0,79]	0,380 [0,220; 0,657] 0,0005	0,1720
Weiblich	3/35 (8,6)	0,79 [0,72; 1,45]	6/49 (12,2)	0,84 [0,72; 1,74]	1,384 [0,322; 5,945] 0,6618	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	19/157 (12,1)	1,38 [0,76; 1,45]	22/147 (15,0)	0,76 [0,76; 0,79]	0,394 [0,193; 0,806] 0,0108	0,4602
≥ 65	17/126 (13,5)	1,41 [0,76; 1,45]	17/133 (12,8)	0,79 [0,72; 1,02]	0,530 [0,261; 1,075] 0,0786	
Abstammung						
Weiß	27/243 (11,1)	1,41 [0,82; 1,45]	32/240 (13,3)	0,79 [0,76; 0,85]	0,387 [0,220; 0,681] 0,0010	0,5789
Nicht weiß	9/40 (22,5)	0,79 [0,72; 2,10]	7/40 (17,5)	0,76 [0,72; 0,79]	0,578 [0,198; 1,688] 0,3160	
Geografische Region						
Europa	22/215 (10,2)	1,41 [0,82; 1,45]	29/216 (13,4)	0,77 [0,76; 0,82]	0,305 [0,159; 0,587] 0,0004	0,2467
Asien	6/31 (19,4)	0,77 [0,72; 2,10]	5/29 (17,2)	0,76 [0,76; 1,51]	0,714 [0,188; 2,707] 0,6206	
Rest der Welt	8/37 (21,6)	1,08 [0,72; 1,45]	5/35 (14,3)	0,85 [0,72; 1,74]	1,104 [0,327; 3,725] 0,8732	
ECOG-PS						
0	11/77 (14,3)	1,41 [0,76; 1,51]	9/75 (12,0)	0,79 [0,76; 1,35]	0,575 [0,225; 1,471] 0,2483	0,3572
1	25/206 (12,1)	1,41 [0,76; 1,45]	30/205 (14,6)	0,76 [0,72; 0,79]	0,413 [0,228; 0,748] 0,0036	
Histologie						
Plattenepithel	20/122 (16,4)	1,41 [0,76; 1,45]	19/121 (15,7)	0,79 [0,76; 0,85]	0,473 [0,242; 0,922] 0,0280	0,8777
Nicht-Plattenepithel	16/161 (9,9)	1,38 [0,76; 1,45]	20/159 (12,6)	0,76 [0,72; 0,85]	0,413 [0,193; 0,882] 0,0223	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-134).

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	144/248 (58,1)	1,48 [1,41; 2,14]	103/231 (44,6)	1,51 [1,35; 2,23]	1,146 [0,887; 1,480] 0,2984	0,1537
Weiblich	16/35 (45,7)	1,58 [0,72; 5,78]	21/49 (42,9)	0,87 [0,76; 1,61]	0,682 [0,349; 1,331] 0,2617	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	86/157 (54,8)	1,51 [1,41; 2,17]	63/147 (42,9)	1,48 [0,92; 2,17]	1,091 [0,785; 1,515] 0,6043	0,9736
≥ 65	74/126 (58,7)	1,45 [0,85; 2,17]	61/133 (45,9)	1,45 [0,99; 2,33]	1,040 [0,737; 1,469] 0,8227	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	134/243 (55,1)	1,48 [1,41; 2,17]	104/240 (43,3)	1,45 [1,31; 2,10]	1,051 [0,811; 1,362] 0,7076	0,5914
Nicht weiß	26/40 (65,0)	1,49 [0,82; 2,86]	20/40 (50,0)	1,41 [0,79; 5,09]	1,176 [0,652; 2,120] 0,5908	
Geografische Region						
Europa	120/215 (55,8)	1,48 [1,41; 2,17]	97/216 (44,9)	1,45 [1,18; 2,10]	1,025 [0,781; 1,345] 0,8601	0,5431
Asien	19/31 (61,3)	1,48 [0,82; 2,37]	16/29 (55,2)	2,23 [0,79; 6,70]	1,473 [0,747; 2,906] 0,2635	
Rest der Welt	21/37 (56,8)	1,51 [0,76; 2,86]	11/35 (31,4)	1,46 [0,76; 2,86]	1,017 [0,489; 2,115] 0,9640	
ECOG-PS						
0	34/77 (44,2)	1,48 [1,41; 2,37]	34/75 (45,3)	1,51 [0,79; 2,33]	0,914 [0,566; 1,476] 0,7125	0,4237
1	126/206 (61,2)	1,48 [1,38; 2,17]	90/205 (43,9)	1,45 [1,15; 2,17]	1,122 [0,852; 1,477] 0,4124	
Histologie						
Plattenepithel	73/122 (59,8)	2,17 [1,45; 2,79]	54/121 (44,6)	1,48 [0,95; 2,83]	1,050 [0,733; 1,504] 0,7919	0,7831
Nicht-Plattenepithel	87/161 (54,0)	1,41 [0,89; 1,48]	70/159 (44,0)	1,45 [0,92; 2,17]	1,100 [0,801; 1,511] 0,5550	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-135).

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	24/248 (9,7)	0,76 [0,72; 1,45]	11/231 (4,8)	0,82 [0,76; 3,32]	1,351 [0,657; 2,778] 0,4128	0,4763
Weiblich	1/35 (2,9)	0,72 [NC; NC]	2/49 (4,1)	1,12 [0,82; 1,41]	56442E8 [0,000; ,] 0,999	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	13/157 (8,3)	1,41 [0,72; 2,10]	7/147 (4,8)	0,76 [0,69; 1,45]	0,803 [0,303; 2,133] 0,6604	0,0680
≥ 65	12/126 (9,5)	0,76 [0,72; 0,82]	6/133 (4,5)	1,49 [0,82; 3,71]	3,391 [1,063; 10,812] 0,0390	
Abstammung						
Weiß	23/243 (9,5)	0,76 [0,72; 1,45]	8/240 (3,3)	1,41 [0,69; 1,58]	1,200 [0,532; 2,706] 0,6606	0,4426
Nicht weiß	2/40 (5,0)	0,77 [0,72; 0,82]	5/40 (12,5)	0,79 [0,72; 3,71]	1,760 [0,319; 9,710] 0,5163	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktionstest[c]
Geografische Region						
Europa	19/215 (8,8)	0,76 [0,72; 1,45]	7/216 (3,2)	0,82 [0,69; 1,45]	1,019 [0,424; 2,448] 0,9666	0,5880
Asien	2/31 (6,5)	0,77 [0,72; 0,82]	5/29 (17,2)	0,79 [0,72; 3,71]	1,760 [0,319; 9,710] 0,5163	
Rest der Welt	4/37 (10,8)	0,77 [0,76; 2,33]	1/35 (2,9)	1,58 [NC; NC]	2,186 [0,222; 21,549] 0,5029	
ECOG-PS						
0	5/77 (6,5)	0,76 [0,62; 1,64]	1/75 (1,3)	NC [0,82; NC]	5,257 [0,576; 48,003] 0,1414	0,1739
1	20/206 (9,7)	0,79 [0,72; 1,45]	12/205 (5,9)	0,79 [0,72; 1,58]	1,054 [0,511; 2,172] 0,8874	
Histologie						
Plattenepithel	8/122 (6,6)	0,82 [0,72; 1,45]	7/121 (5,8)	0,76 [0,69; 1,45]	0,794 [0,276; 2,280] 0,6676	0,2814
Nicht-Plattenepithel	17/161 (10,6)	0,76 [0,72; 1,41]	6/159 (3,8)	2,37 [0,72; 3,71]	1,885 [0,733; 4,847] 0,1883	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-136).

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	30/248 (12,1)	0,80 [0,76; 1,41]	18/231 (7,8)	0,82 [0,76; 1,41]	0,788 [0,428; 1,451] 0,4440	0,3214
Weiblich	3/35 (8,6)	1,41 [0,72; 7,16]	7/49 (14,3)	0,76 [0,72; 0,82]	0,373 [0,073; 1,923] 0,2388	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	14/157 (8,9)	1,41 [0,72; 2,17]	10/147 (6,8)	0,77 [0,76; 1,41]	0,651 [0,269; 1,573] 0,3401	0,5069
≥ 65	19/126 (15,1)	0,79 [0,72; 1,41]	15/133 (11,3)	0,79 [0,72; 1,41]	0,793 [0,392; 1,607] 0,5206	
Abstammung						
Weiß	27/243 (11,1)	0,95 [0,76; 1,45]	18/240 (7,5)	0,79 [0,76; 0,85]	0,617 [0,328; 1,159] 0,1334	0,2127
Nicht weiß	6/40 (15,0)	0,80 [0,72; 2,17]	7/40 (17,5)	1,10 [0,76; 1,48]	1,164 [0,364; 3,723] 0,7981	
Geografische Region						
Europa	23/215 (10,7)	1,18 [0,76; 1,54]	17/216 (7,9)	0,76 [0,76; 0,85]	0,509 [0,256; 1,010] 0,0534	0,2376
Asien	4/31 (12,9)	1,10 [0,72; 2,17]	5/29 (17,2)	1,10 [0,76; 1,48]	0,839 [0,197; 3,564] 0,8119	
Rest der Welt	6/37 (16,2)	0,79 [0,72; 1,41]	3/35 (8,6)	1,54 [0,72; 1,68]	1,644 [0,402; 6,728] 0,4893	
ECOG-PS						
0	8/77 (10,4)	1,41 [0,72; 4,17]	2/75 (2,7)	0,85 [0,79; NC]	1,043 [0,207; 5,253] 0,9595	0,5408
1	25/206 (12,1)	0,80 [0,72; 1,41]	23/205 (11,2)	0,77 [0,76; 1,41]	0,671 [0,366; 1,230] 0,1967	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Histologie						
Plattenepithel	17/122 (13,9)	0,79 [0,72; 1,45]	13/121 (10,7)	0,79 [0,76; 0,85]	0,661 [0,298; 1,470] 0,3103	0,8086
Nicht-Plattenepithel	16/161 (9,9)	0,89 [0,76; 1,54]	12/159 (7,5)	1,10 [0,72; 1,41]	0,713 [0,326; 1,555] 0,3948	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-137).

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	38/248 (15,3)	1,48 [0,79; 2,27]	31/231 (13,4)	0,99 [0,76; 2,10]	0,880 [0,539; 1,436] 0,6082	0,1496
Weiblich	7/35 (20,0)	0,79 [0,72; 3,48]	7/49 (14,3)	3,25 [0,79; 11,89]	2,280 [0,753; 6,904] 0,1449	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	27/157 (17,2)	1,45 [0,76; 2,33]	16/147 (10,9)	1,15 [0,76; 4,90]	1,255 [0,673; 2,339] 0,4744	0,4770
≥ 65	18/126 (14,3)	1,20 [0,76; 3,48]	22/133 (16,5)	1,51 [0,76; 3,25]	0,835 [0,436; 1,598] 0,5862	
Abstammung						
Weiß	33/243 (13,6)	1,45 [0,79; 2,20]	25/240 (10,4)	1,35 [0,76; 3,98]	1,149 [0,680; 1,941] 0,6031	0,6709
Nicht weiß	12/40 (30,0)	1,41 [0,72; 3,22]	13/40 (32,5)	1,45 [0,76; 3,52]	0,813 [0,353; 1,874] 0,6275	
Geografische Region						
Europa	29/215 (13,5)	1,45 [0,76; 2,27]	20/216 (9,3)	0,85 [0,76; 3,98]	1,071 [0,597; 1,920] 0,8177	0,2039
Asien	9/31 (29,0)	2,48 [0,10; 5,49]	10/29 (34,5)	0,95 [0,72; 1,51]	0,478 [0,178; 1,283] 0,1430	
Rest der Welt	7/37 (18,9)	0,79 [0,72; 2,33]	8/35 (22,9)	2,43 [0,82; 3,52]	2,329 [0,804; 6,744] 0,1191	
ECOG-PS						
0	9/77 (11,7)	0,77 [0,72; 5,65]	11/75 (14,7)	1,92 [0,76; 4,90]	1,225 [0,461; 3,250] 0,6842	0,4393
1	36/206 (17,5)	1,58 [0,79; 2,27]	27/205 (13,2)	0,99 [0,76; 2,43]	0,961 [0,581; 1,589] 0,8770	
Histologie						
Plattenepithel	17/122 (13,9)	2,07 [0,72; 2,86]	14/121 (11,6)	0,77 [0,76; 3,98]	0,865 [0,410; 1,826] 0,7034	0,5586
Nicht-Plattenepithel	28/161 (17,4)	1,17 [0,76; 2,27]	24/159 (15,1)	1,51 [0,92; 3,25]	1,147 [0,662; 1,986] 0,6242	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-138).

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	18/248 (7,3)	0,76 [0,72; 0,82]	10/231 (4,3)	1,12 [0,72; 3,45]	2,409 [1,025; 5,664] 0,0438	0,6977
Weiblich	5/35 (14,3)	0,99 [0,72; NC]	5/49 (10,2)	1,35 [0,72; NC]	1,678 [0,479; 5,883] 0,4188	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	12/157 (7,6)	0,76 [0,72; 1,41]	9/147 (6,1)	1,79 [0,72; 3,48]	3,029 [1,112; 8,255] 0,0302	0,3803
≥ 65	11/126 (8,7)	0,76 [0,72; 1,45]	6/133 (4,5)	1,35 [0,76; 1,58]	1,494 [0,548; 4,072] 0,4330	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	16/243 (6,6)	0,76 [0,72; 1,38]	10/240 (4,2)	1,38 [0,72; 3,45]	1,970 [0,873; 4,446] 0,1027	0,9262
Nicht weiß	7/40 (17,5)	0,76 [0,69; 1,41]	5/40 (12,5)	0,79 [0,72; NC]	1,922 [0,603; 6,122] 0,2691	
Geografische Region						
Europa	13/215 (6,0)	0,76 [0,72; 1,41]	4/216 (1,9)	3,45 [0,72; NC]	2,876 [0,896; 9,236] 0,0759	0,6209
Asien	5/31 (16,1)	0,72 [0,69; 2,73]	5/29 (17,2)	0,77 [0,72; NC]	1,288 [0,341; 4,861] 0,7090	
Rest der Welt	5/37 (13,5)	0,76 [0,72; 1,18]	6/35 (17,1)	1,31 [0,72; 1,58]	4,354 [0,982; 19,295] 0,0528	
ECOG-PS						
0	6/77 (7,8)	0,74 [0,72; 0,82]	4/75 (5,3)	1,58 [0,72; NC]	7,965 [0,904; 70,183] 0,0616	0,3246
1	17/206 (8,3)	0,77 [0,72; 1,41]	11/205 (5,4)	1,33 [0,76; 3,48]	1,665 [0,773; 3,589] 0,1929	
Histologie						
Plattenepithel	9/122 (7,4)	0,74 [0,72; 1,18]	4/121 (3,3)	1,31 [0,76; NC]	1,946 [0,584; 6,481] 0,2780	0,9547
Nicht-Plattenepithel	14/161 (8,7)	0,77 [0,72; 1,41]	11/159 (6,9)	1,38 [0,72; 3,45]	2,397 [1,019; 5,640] 0,0452	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-139).

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	88/248 (35,5)	1,41 [0,82; 1,48]	74/231 (32,0)	1,35 [0,76; 1,45]	0,862 [0,631; 1,177] 0,3505	0,2553
Weiblich	18/35 (51,4)	0,82 [0,72; 2,07]	16/49 (32,7)	1,15 [0,79; 2,53]	1,196 [0,596; 2,401] 0,6139	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	58/157 (36,9)	1,41 [0,79; 1,48]	49/147 (33,3)	0,95 [0,79; 1,45]	0,836 [0,570; 1,228] 0,3621	0,4771
≥ 65	48/126 (38,1)	1,35 [0,79; 2,07]	41/133 (30,8)	1,35 [0,76; 2,20]	0,951 [0,621; 1,456] 0,8184	
Abstammung						
Weiß	86/243 (35,4)	1,41 [0,82; 1,51]	74/240 (30,8)	0,95 [0,76; 1,45]	0,857 [0,626; 1,173] 0,3338	0,3700
Nicht weiß	20/40 (50,0)	0,82 [0,76; 1,68]	16/40 (40,0)	1,49 [0,76; 2,20]	1,189 [0,609; 2,323] 0,6125	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geografische Region						
Europa	76/215 (35,3)	1,41 [0,82; 1,51]	68/216 (31,5)	1,35 [0,79; 1,45]	0,850 [0,610; 1,184] 0,3368	0,3380
Asien	14/31 (45,2)	0,89 [0,76; 2,10]	13/29 (44,8)	0,85 [0,72; 1,91]	0,863 [0,404; 1,840] 0,7024	
Rest der Welt	16/37 (43,2)	0,89 [0,76; 2,17]	9/35 (25,7)	1,64 [0,72; 3,52]	1,619 [0,696; 3,762] 0,2632	
ECOG-PS						
0	25/77 (32,5)	1,41 [0,76; 1,58]	20/75 (26,7)	0,85 [0,76; 1,61]	1,037 [0,566; 1,900] 0,9074	0,3929
1	81/206 (39,3)	1,35 [0,82; 1,51]	70/205 (34,1)	1,35 [0,79; 1,45]	0,861 [0,623; 1,190] 0,3644	
Histologie						
Plattenepithel	46/122 (37,7)	1,41 [0,79; 2,17]	46/121 (38,0)	0,79 [0,76; 1,35]	0,610 [0,401; 0,929] 0,0211	0,0064
Nicht-Plattenepithel	60/161 (37,3)	1,38 [0,82; 1,45]	44/159 (27,7)	1,48 [0,82; 1,84]	1,323 [0,894; 1,958] 0,1619	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Brustschmerzen" des EORTC QLQ-LC13 statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Histologie“

(p=0,0064). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Plattenepithel“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,915; 95 %-KI [0,687; 1,219]; vgl. Tabelle 4-49). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Nicht-Plattenepithel“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 % KI schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit den 95 % KI für die Subgruppenausprägung „Plattenepithel“. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-140).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Brustschmerzen" des EORTC QLQ-LC13 zur Subgruppe „Histologie“ sind in Abbildung 4-206 und Abbildung 4-207 dargestellt.

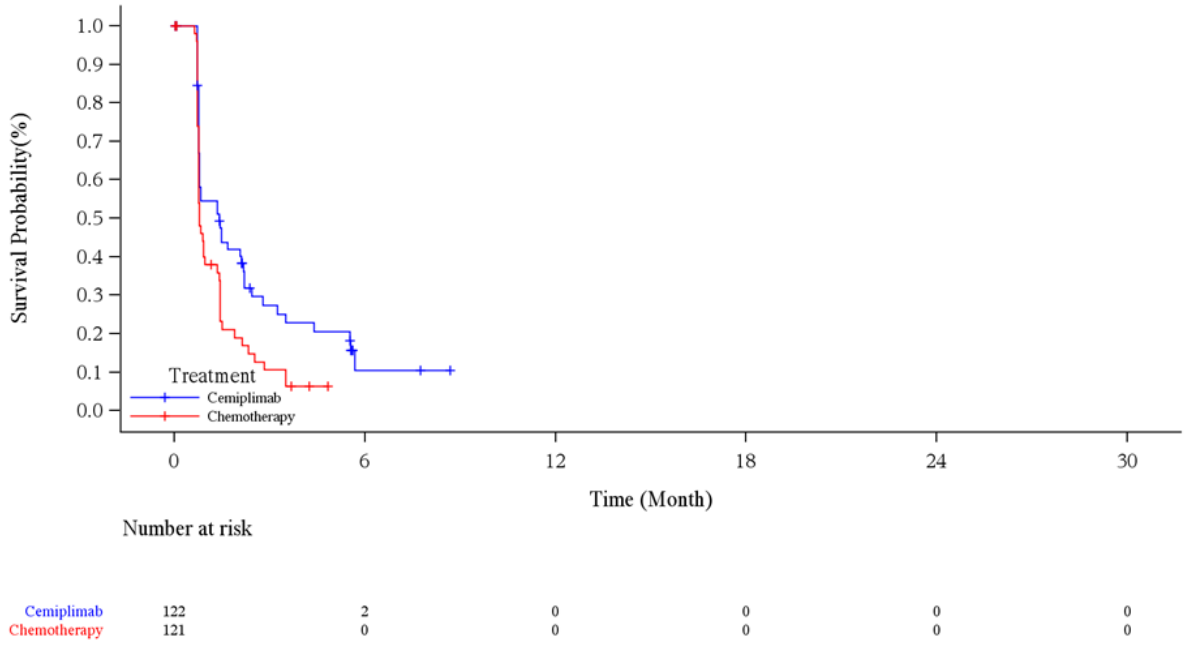


Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Histologie: Plattenepithel, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

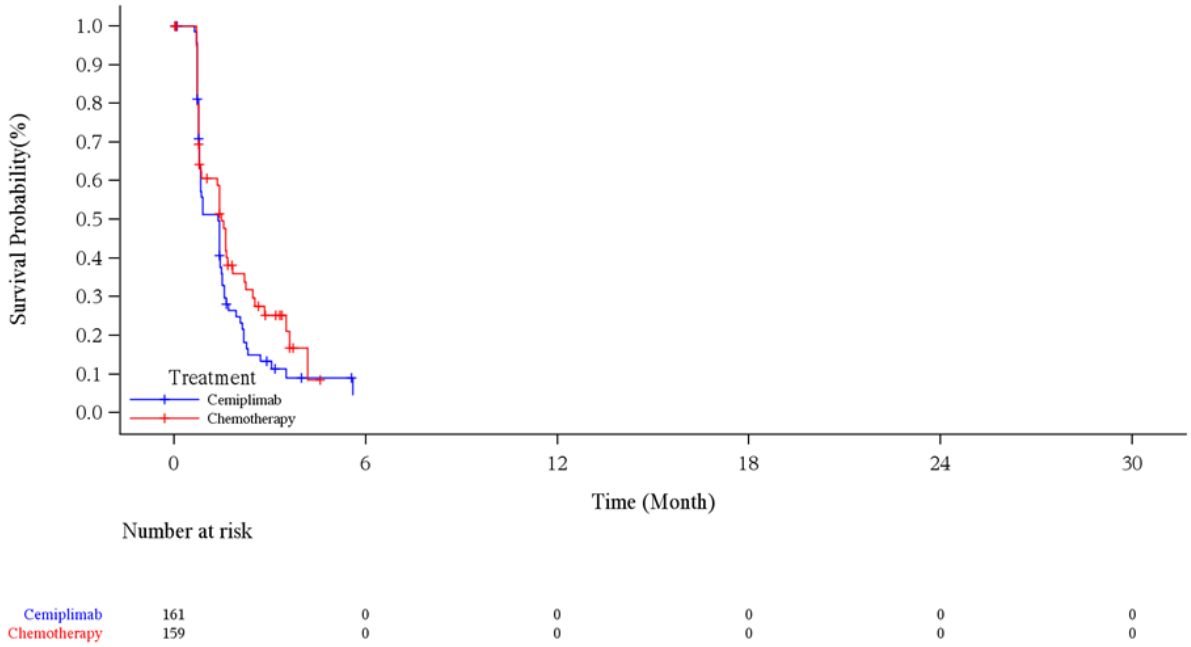


Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Histologie: Nicht-Plattenepithel, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	74/248 (29,8)	1,38 [0,82; 1,45]	65/231 (28,1)	0,89 [0,76; 1,38]	0,801 [0,572; 1,122] 0,1968	0,9374
Weiblich	11/35 (31,4)	1,45 [0,72; 2,89]	15/49 (30,6)	1,20 [0,79; 1,61]	0,752 [0,333; 1,698] 0,4920	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	47/157 (29,9)	1,18 [0,79; 1,48]	43/147 (29,3)	0,89 [0,79; 1,05]	0,866 [0,568; 1,318] 0,5017	0,6064
≥ 65	38/126 (30,2)	1,41 [0,82; 1,54]	37/133 (27,8)	0,92 [0,76; 1,45]	0,751 [0,475; 1,187] 0,2199	
Abstammung						
Weiß	68/243 (28,0)	1,38 [0,82; 1,45]	60/240 (25,0)	0,89 [0,76; 1,35]	0,768 [0,540; 1,092] 0,1420	0,6909
Nicht weiß	17/40 (42,5)	1,45 [0,76; 2,79]	20/40 (50,0)	0,99 [0,76; 2,10]	0,899 [0,466; 1,735] 0,7516	
Geografische Region						
Europa	57/215 (26,5)	1,41 [0,82; 1,45]	52/216 (24,1)	0,85 [0,76; 1,05]	0,734 [0,501; 1,075] 0,1120	0,7755
Asien	13/31 (41,9)	1,10 [0,72; 1,68]	14/29 (48,3)	0,89 [0,76; 1,51]	0,952 [0,436; 2,077] 0,9019	
Rest der Welt	15/37 (40,5)	1,45 [0,76; 2,33]	14/35 (40,0)	1,35 [0,79; 2,14]	0,860 [0,403; 1,836] 0,6965	
ECOG-PS						
0	20/77 (26,0)	0,82 [0,76; 1,51]	17/75 (22,7)	0,79 [0,72; 1,51]	0,814 [0,423; 1,566] 0,5371	0,9453
1	65/206 (31,6)	1,41 [0,89; 1,48]	63/205 (30,7)	0,92 [0,79; 1,41]	0,794 [0,558; 1,128] 0,1973	
Histologie						
Plattenepithel	33/122 (27,0)	1,41 [0,82; 1,51]	30/121 (24,8)	0,85 [0,76; 0,95]	0,561 [0,337; 0,932] 0,0255	0,1359
Nicht-Plattenepithel	52/161 (32,3)	1,38 [0,79; 1,48]	50/159 (31,4)	0,99 [0,79; 1,51]	0,949 [0,641; 1,405] 0,7943	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-141).

Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	66/248 (26,6)	1,15 [0,79; 1,45]	61/231 (26,4)	1,38 [0,82; 1,54]	1,143 [0,806; 1,623] 0,4532	0,4385
Weiblich	13/35 (37,1)	1,38 [0,72; 3,55]	17/49 (34,7)	0,99 [0,76; 1,61]	0,781 [0,370; 1,647] 0,5158	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	45/157 (28,7)	1,38 [0,79; 1,54]	43/147 (29,3)	1,41 [0,85; 1,87]	1,132 [0,743; 1,724] 0,5646	0,5940
≥ 65	34/126 (27,0)	0,82 [0,76; 1,45]	35/133 (26,3)	0,92 [0,76; 1,45]	1,005 [0,625; 1,615] 0,9831	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	64/243 (26,3)	0,79 [0,76; 1,38]	64/240 (26,7)	1,05 [0,82; 1,45]	1,169 [0,825; 1,656] 0,3810	0,5164
Nicht weiß	15/40 (37,5)	2,10 [1,41; 3,55]	14/40 (35,0)	1,43 [0,76; 2,30]	0,818 [0,393; 1,704] 0,5918	
Geografische Region						
Europa	53/215 (24,7)	0,79 [0,76; 1,41]	53/216 (24,5)	1,15 [0,79; 1,61]	1,244 [0,848; 1,826] 0,2638	0,3695
Asien	8/31 (25,8)	1,61 [0,82; 5,49]	11/29 (37,9)	1,38 [0,76; 2,30]	0,814 [0,325; 2,040] 0,6611	
Rest der Welt	18/37 (48,6)	1,51 [0,76; 2,33]	14/35 (40,0)	0,99 [0,72; 1,48]	0,464 [0,203; 1,059] 0,0682	
ECOG-PS						
0	22/77 (28,6)	0,82 [0,76; 1,51]	26/75 (34,7)	0,95 [0,76; 1,45]	0,851 [0,477; 1,518] 0,5843	0,3142
1	57/206 (27,7)	1,38 [0,79; 1,48]	52/205 (25,4)	1,15 [0,82; 1,87]	1,170 [0,802; 1,708] 0,4157	
Histologie						
Plattenepithel	30/122 (24,6)	1,38 [0,76; 2,17]	31/121 (25,6)	0,95 [0,76; 1,45]	0,767 [0,460; 1,280] 0,3104	0,1138
Nicht-Plattenepithel	49/161 (30,4)	1,15 [0,76; 1,45]	47/159 (29,6)	1,41 [0,82; 1,61]	1,318 [0,883; 1,968] 0,1766	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-142).

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	66/248 (26,6)	10,68 [7,72; 25,33]	43/231 (18,6)	NC [NC; NC]	1,275 [0,861; 1,888] 0,2249	0,5122
Weiblich	11/35 (31,4)	20,67 [1,41; 20,67]	12/49 (24,5)	5,78 [0,85; NC]	0,833 [0,357; 1,945] 0,6735	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	42/157 (26,8)	10,68 [5,59; NC]	35/147 (23,8)	5,78 [4,11; NC]	0,950 [0,598; 1,508] 0,8264	0,1513
≥ 65	35/126 (27,8)	10,12 [5,59; 25,33]	20/133 (15,0)	NC [8,44; NC]	1,540 [0,879; 2,697] 0,1309	
Abstammung						
Weiß	62/243 (25,5)	20,67 [9,69; 25,33]	48/240 (20,0)	8,44 [5,78; NC]	1,043 [0,706; 1,540] 0,8344	0,1975
Nicht weiß	15/40 (37,5)	5,59 [2,10; NC]	7/40 (17,5)	NC [NC; NC]	2,035 [0,827; 5,009] 0,1219	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geografische Region						
Europa	57/215 (26,5)	25,33 [7,59; 25,33]	41/216 (19,0)	NC [5,78; NC]	1,267 [0,840; 1,911] 0,2597	0,0737
Asien	10/31 (32,3)	5,59 [1,48; NC]	5/29 (17,2)	NC [NC; NC]	2,129 [0,726; 6,247] 0,1687	
Rest der Welt	10/37 (27,0)	10,68 [5,59; 20,67]	9/35 (25,7)	8,44 [0,82; 8,44]	0,350 [0,126; 0,970] 0,0436	
ECOG-PS						
0	19/77 (24,7)	20,67 [5,45; 20,67]	13/75 (17,3)	8,44 [NC; NC]	1,108 [0,527; 2,330] 0,7871	0,8393
1	58/206 (28,2)	10,68 [7,72; 25,33]	42/205 (20,5)	NC [5,78; NC]	1,182 [0,789; 1,771] 0,4169	
Histologie						
Plattenepithel	35/122 (28,7)	10,12 [5,59; NC]	19/121 (15,7)	NC [NC; NC]	1,572 [0,883; 2,799] 0,1244	0,1419
Nicht-Plattenepithel	42/161 (26,1)	10,68 [5,45; 25,33]	36/159 (22,6)	8,44 [4,11; NC]	0,959 [0,610; 1,508] 0,8562	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-143).

Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	20/248 (8,1)	1,61 [0,85; NC]	28/231 (12,1)	0,89 [0,76; 1,41]	0,532 [0,297; 0,956] 0,0347	0,6309
Weiblich	2/35 (5,7)	0,79 [0,72; NC]	5/49 (10,2)	0,85 [0,72; NC]	1,115 [0,212; 5,867] 0,8982	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	14/157 (8,9)	1,41 [0,76; 11,83]	18/147 (12,2)	0,85 [0,76; 2,76]	0,810 [0,396; 1,659] 0,5650	0,1164
≥ 65	8/126 (6,3)	2,14 [0,85; NC]	15/133 (11,3)	0,85 [0,72; 1,45]	0,348 [0,146; 0,829] 0,0172	
Abstammung						
Weiß	17/243 (7,0)	1,51 [0,82; 11,83]	28/240 (11,7)	0,85 [0,76; 1,35]	0,506 [0,273; 0,940] 0,0310	0,6059
Nicht weiß	5/40 (12,5)	2,10 [0,72; NC]	5/40 (12,5)	1,51 [0,72; NC]	0,704 [0,201; 2,468] 0,5834	
Geografische Region						
Europa	15/215 (7,0)	1,41 [0,82; 11,83]	24/216 (11,1)	0,89 [0,76; 1,41]	0,593 [0,305; 1,150] 0,1218	0,7010
Asien	3/31 (9,7)	NC [0,72; NC]	4/29 (13,8)	1,51 [0,76; NC]	0,642 [0,140; 2,951] 0,5689	
Rest der Welt	4/37 (10,8)	1,51 [0,76; NC]	5/35 (14,3)	0,85 [0,72; 1,74]	0,431 [0,115; 1,621] 0,2131	
ECOG-PS						
0	8/77 (10,4)	1,41 [0,76; 2,14]	8/75 (10,7)	0,92 [0,76; 2,76]	0,773 [0,285; 2,098] 0,6136	0,4456
1	14/206 (6,8)	2,10 [0,79; NC]	25/205 (12,2)	0,85 [0,76; 1,45]	0,490 [0,250; 0,960] 0,0375	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Histologie						
Plattenepithel	12/122 (9,8)	1,51 [0,76; NC]	17/121 (14,0)	0,82 [0,76; 1,45]	0,521 [0,248; 1,095] 0,0855	0,6630
Nicht-Plattenepithel	10/161 (6,2)	2,10 [0,82; 11,83]	16/159 (10,1)	0,92 [0,72; 2,76]	0,615 [0,271; 1,398] 0,2458	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-144).

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	83/248 (33,5)	5,88 [3,52; 25,33]	57/231 (24,7)	13,24 [5,95; NC]	1,139 [0,808; 1,606] 0,4580	0,7675
Weiblich	8/35 (22,9)	20,67 [2,10; 20,67]	9/49 (18,4)	NC [1,41; NC]	0,931 [0,346; 2,502] 0,8869	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	42/157 (26,8)	20,67 [5,55; NC]	33/147 (22,4)	5,95 [5,95; NC]	0,906 [0,566; 1,450] 0,6805	0,1842
≥ 65	49/126 (38,9)	3,48 [2,27; 25,33]	33/133 (24,8)	13,24 [3,25; NC]	1,421 [0,910; 2,218] 0,1226	
Abstammung						
Weiß	75/243 (30,9)	6,97 [3,55; 25,33]	57/240 (23,8)	5,95 [3,71; NC]	1,033 [0,727; 1,467] 0,8571	0,1510
Nicht weiß	16/40 (40,0)	10,05 [1,45; NC]	9/40 (22,5)	13,24 [2,86; NC]	1,961 [0,864; 4,448] 0,1072	
Geografische Region						
Europa	64/215 (29,8)	9,89 [3,71; 25,33]	52/216 (24,1)	5,95 [5,95; NC]	0,999 [0,688; 1,450] 0,9960	0,2474
Asien	11/31 (35,5)	10,05 [1,45; NC]	6/29 (20,7)	NC [13,24; NC]	2,354 [0,863; 6,420] 0,0945	
Rest der Welt	16/37 (43,2)	2,86 [1,41; 20,67]	8/35 (22,9)	2,86 [0,79; NC]	1,067 [0,450; 2,527] 0,8835	
ECOG-PS						
0	20/77 (26,0)	20,67 [2,27; 20,67]	15/75 (20,0)	NC [3,22; NC]	1,375 [0,692; 2,731] 0,3636	0,5556
1	71/206 (34,5)	5,88 [3,48; 25,33]	51/205 (24,9)	13,24 [5,95; NC]	1,073 [0,745; 1,546] 0,7037	
Histologie						
Plattenepithel	35/122 (28,7)	20,67 [5,68; NC]	27/121 (22,3)	NC [NC; NC]	1,016 [0,607; 1,702] 0,9512	0,4947
Nicht-Plattenepithel	56/161 (34,8)	3,58 [2,79; 9,89]	39/159 (24,5)	13,24 [3,25; NC]	1,254 [0,830; 1,894] 0,2817	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-145).

Tabelle 4-146: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	16/248 (6,5)	2,20 [0,76; 13,86]	5/231 (2,2)	3,88 [1,45; NC]	1,732 [0,622; 4,821] 0,2932	0,2111
Weiblich	1/35 (2,9)	0,72 [NC; NC]	1/49 (2,0)	NC [0,82; NC]	5,6442E8 [0,000; NC] 0,9990	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	9/157 (5,7)	3,71 [0,76; 13,86]	3/147 (2,0)	NC [0,76; NC]	1,162 [0,293; 4,606] 0,8311	0,4014
≥ 65	8/126 (6,3)	0,77 [0,72; NC]	3/133 (2,3)	3,88 [0,82; NC]	2,672 [0,673; 10,617] 0,1626	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	15/243 (6,2)	2,20 [0,76; 13,86]	4/240 (1,7)	3,88 [0,76; NC]	1,393 [0,453; 4,283] 0,5628	0,3549
Nicht weiß	2/40 (5,0)	1,46 [0,82; 2,10]	2/40 (5,0)	NC [0,76; NC]	6,253 [0,561; 69,657] 0,1361	
Geografische Region						
Europa	12/215 (5,6)	3,71 [0,76; 13,86]	3/216 (1,4)	NC [0,76; NC]	1,228 [0,336; 4,491] 0,7566	0,5702
Asien	2/31 (6,5)	1,46 [0,82; 2,10]	2/29 (6,9)	NC [0,76; NC]	6,253 [0,561; 69,657] 0,1361	
Rest der Welt	3/37 (8,1)	0,77 [0,76; NC]	1/35 (2,9)	3,88 [NC; NC]	58538269 [0,000; NC] 0,9974	
ECOG-PS						
0	4/77 (5,2)	0,76 [0,62; NC]	1/75 (1,3)	3,12 [NC; NC]	59888340 [0,000; NC] 0,9969	0,3426
1	13/206 (6,3)	3,71 [0,79; 13,86]	5/205 (2,4)	NC [0,76; NC]	1,415 [0,491; 4,080] 0,5202	
Histologie						
Plattenepithel	4/122 (3,3)	13,86 [0,72; 13,86]	4/121 (3,3)	3,88 [0,76; NC]	0,693 [0,154; 3,123] 0,6330	0,0881
Nicht-Plattenepithel	13/161 (8,1)	2,10 [0,76; 3,71]	2/159 (1,3)	NC [0,76; NC]	3,800 [0,838; 17,228] 0,0834	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-146).

Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	20/248 (8,1)	2,10 [0,76; NC]	9/231 (3,9)	5,85 [0,79; NC]	1,464 [0,665; 3,224] 0,3444	0,1897
Weiblich	1/35 (2,9)	NC [2,10; NC]	4/49 (8,2)	2,86 [0,72; NC]	0,337 [0,037; 3,064] 0,3341	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	8/157 (5,1)	4,17 [0,76; NC]	6/147 (4,1)	1,48 [0,76; NC]	0,745 [0,247; 2,245] 0,6012	0,2983
≥ 65	13/126 (10,3)	0,82 [0,76; NC]	7/133 (5,3)	5,85 [0,76; NC]	1,694 [0,670; 4,285] 0,2656	
Abstammung						
Weiß	16/243 (6,6)	2,20 [0,76; NC]	9/240 (3,8)	2,86 [0,79; NC]	1,084 [0,478; 2,459] 0,8467	0,4456
Nicht weiß	5/40 (12,5)	1,46 [0,72; NC]	4/40 (10,0)	5,85 [0,76; 5,85]	1,809 [0,483; 6,776] 0,3790	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geografische Region						
Europa	14/215 (6,5)	2,20 [0,76; NC]	8/216 (3,7)	2,86 [0,79; NC]	1,157 [0,484; 2,766] 0,7433	0,6485
Asien	3/31 (9,7)	2,14 [0,82; NC]	4/29 (13,8)	1,48 [0,76; 5,85]	0,791 [0,175; 3,578] 0,7609	
Rest der Welt	4/37 (10,8)	0,79 [0,72; NC]	1/35 (2,9)	NC [0,72; NC]	2,586 [0,288; 23,201] 0,3961	
ECOG-PS						
0	4/77 (5,2)	4,17 [0,72; NC]	0/75	NC [NC; NC]	NC[d]	0,9907
1	17/206 (8,3)	2,10 [0,76; NC]	13/205 (6,3)	2,86 [0,79; NC]	1,180 [0,572; 2,437] 0,6539	
Histologie						
Plattenepithel	9/122 (7,4)	2,17 [0,76; NC]	6/121 (5,0)	NC [0,79; NC]	1,299 [0,458; 3,688] 0,6228	0,9942
Nicht-Plattenepithel	12/161 (7,5)	1,41 [0,76; NC]	7/159 (4,4)	5,85 [0,72; NC]	1,198 [0,470; 3,056] 0,7047	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
d: HR und p-Wert nicht interpretierbar.
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-147).

Tabelle 4-148: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktionstest[c]
Geschlecht						
Männlich	21/248 (8,5)	8,15 [2,27; NC]	12/231 (5,2)	NC [3,98; NC]	1,507 [0,737; 3,081] 0,2612	0,6945
Weiblich	2/35 (5,7)	NC [0,72; NC]	3/49 (6,1)	NC [1,74; NC]	1,058 [0,176; 6,351] 0,9511	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	11/157 (7,0)	NC [3,22; NC]	8/147 (5,4)	NC [0,76; NC]	0,904 [0,360; 2,270] 0,8303	0,1048
≥ 65	12/126 (9,5)	2,27 [0,82; NC]	7/133 (5,3)	NC [3,98; NC]	2,739 [1,071; 7,004] 0,0354	
Abstammung						
Weiß	19/243 (7,8)	5,52 [2,20; NC]	11/240 (4,6)	NC [3,55; NC]	1,665 [0,788; 3,521] 0,1816	0,5397
Nicht weiß	4/40 (10,0)	NC [0,82; NC]	4/40 (10,0)	NC [0,76; NC]	1,098 [0,274; 4,395] 0,8950	
Geografische Region						
Europa	17/215 (7,9)	3,55 [2,20; NC]	7/216 (3,2)	NC [3,98; NC]	2,207 [0,906; 5,380] 0,0815	0,3022
Asien	3/31 (9,7)	NC [0,72; NC]	4/29 (13,8)	NC [0,72; NC]	0,689 [0,154; 3,090] 0,6264	
Rest der Welt	3/37 (8,1)	NC [0,72; NC]	4/35 (11,4)	NC [0,82; NC]	1,150 [0,257; 5,152] 0,8547	
ECOG-PS						
0	3/77 (3,9)	NC [0,72; NC]	5/75 (6,7)	NC [2,10; NC]	0,777 [0,173; 3,493] 0,7417	0,4590
1	20/206 (9,7)	8,15 [2,27; NC]	10/205 (4,9)	NC [3,55; NC]	1,695 [0,792; 3,627] 0,1738	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Histologie						
Plattenepithel	8/122 (6,6)	5,52 [2,07; NC]	7/121 (5,8)	NC [0,76; NC]	1,058 [0,371; 3,019] 0,9164	0,4937
Nicht-Plattenepithel	15/161 (9,3)	8,15 [2,27; NC]	8/159 (5,0)	NC [3,55; NC]	1,843 [0,778; 4,362] 0,1645	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-148).

Tabelle 4-149: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	14/248 (5,6)	1,41 [0,72; 4,63]	6/231 (2,6)	3,48 [0,76; NC]	1,835 [0,696; 4,835] 0,2196	0,2771
Weiblich	3/35 (8,6)	3,58 [0,72; NC]	4/49 (8,2)	8,44 [0,72; 8,44]	0,618 [0,135; 2,831] 0,5350	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	9/157 (5,7)	1,41 [0,72; 4,63]	5/147 (3,4)	3,48 [0,72; 3,48]	1,507 [0,469; 4,844] 0,4907	0,5047
≥ 65	8/126 (6,3)	2,86 [0,72; NC]	5/133 (3,8)	2,46 [1,35; NC]	1,112 [0,362; 3,416] 0,8523	
Abstammung						
Weiß	11/243 (4,5)	1,41 [0,72; NC]	7/240 (2,9)	3,48 [0,72; 8,44]	1,311 [0,504; 3,413] 0,5785	0,7263
Nicht weiß	6/40 (15,0)	3,58 [0,72; 5,49]	3/40 (7,5)	NC [0,76; NC]	1,574 [0,380; 6,518] 0,5315	
Geografische Region						
Europa	9/215 (4,2)	1,43 [0,72; NC]	3/216 (1,4)	3,48 [0,72; NC]	1,593 [0,429; 5,910] 0,4867	0,9586
Asien	4/31 (12,9)	4,63 [0,72; 5,49]	3/29 (10,3)	NC [0,76; NC]	1,480 [0,319; 6,855] 0,6162	
Rest der Welt	4/37 (10,8)	2,86 [0,72; 3,58]	4/35 (11,4)	8,44 [0,72; 8,44]	1,906 [0,421; 8,622] 0,4025	
ECOG-PS						
0	5/77 (6,5)	0,74 [0,72; NC]	4/75 (5,3)	2,46 [0,72; 8,44]	1,705 [0,434; 6,703] 0,4447	0,8457
1	12/206 (5,8)	3,38 [1,41; 5,49]	6/205 (2,9)	3,48 [1,35; NC]	1,364 [0,505; 3,688] 0,5403	
Histologie						
Plattenepithel	5/122 (4,1)	NC [0,72; NC]	3/121 (2,5)	2,27 [0,76; NC]	1,090 [0,258; 4,605] 0,9062	0,1786
Nicht-Plattenepithel	12/161 (7,5)	2,14 [0,72; 3,58]	7/159 (4,4)	3,48 [1,35; NC]	2,261 [0,844; 6,057] 0,1045	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-149).

Tabelle 4-150: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	57/248 (23,0)	3,52 [2,43; 9,69]	50/231 (21,6)	2,20 [1,45; 3,61]	0,729 [0,492; 1,080] 0,1149	0,5305
Weiblich	13/35 (37,1)	2,17 [0,82; 9,23]	11/49 (22,4)	2,83 [0,79; NC]	0,846 [0,363; 1,976] 0,6999	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	38/157 (24,2)	3,52 [1,64; 9,69]	32/147 (21,8)	2,14 [1,45; 3,94]	0,713 [0,434; 1,172] 0,1822	0,7695
≥ 65	32/126 (25,4)	3,48 [2,17; 9,23]	29/133 (21,8)	2,46 [1,41; NC]	0,768 [0,458; 1,288] 0,3168	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	57/243 (23,5)	3,52 [2,20; 7,66]	54/240 (22,5)	1,64 [1,41; 3,48]	0,622 [0,420; 0,922] 0,0179	0,0698
Nicht weiß	13/40 (32,5)	3,48 [0,89; NC]	7/40 (17,5)	NC [1,84; NC]	1,672 [0,663; 4,216] 0,2764	
Geografische Region						
Europa	50/215 (23,3)	5,52 [2,86; 9,23]	51/216 (23,6)	1,54 [1,35; 3,48]	0,569 [0,375; 0,863] 0,0079	0,0488
Asien	10/31 (32,3)	3,48 [0,89; NC]	6/29 (20,7)	3,45 [0,92; NC]	1,303 [0,467; 3,635] 0,6133	
Rest der Welt	10/37 (27,0)	2,17 [0,76; NC]	4/35 (11,4)	NC [1,68; NC]	2,335 [0,727; 7,499] 0,1543	
ECOG-PS						
0	17/77 (22,1)	3,52 [1,58; 6,97]	13/75 (17,3)	2,83 [0,79; NC]	0,804 [0,373; 1,735] 0,5781	0,5630
1	53/206 (25,7)	3,48 [2,17; 9,23]	48/205 (23,4)	2,20 [1,45; 3,61]	0,718 [0,479; 1,076] 0,1086	
Histologie						
Plattenepithel	33/122 (27,0)	5,52 [2,07; 9,69]	34/121 (28,1)	1,45 [0,79; 3,45]	0,560 [0,336; 0,935] 0,0265	0,1448
Nicht-Plattenepithel	37/161 (23,0)	3,52 [1,64; 7,66]	27/159 (17,0)	3,61 [1,84; NC]	0,985 [0,594; 1,633] 0,9542	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Brustschmerzen" des EORTC QLQ-LC13 statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Geografische Region“ (p=0,0488). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Europa“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,740; 95 %-KI [0,518; 1,057]; vgl. Tabelle 4-50). Die Effektschätzer in den Subgruppenausprägungen „Asien“ und „Rest der Welt“ sind nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, die 95 % KIs schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit den 95 % KI für die Subgruppenausprägung „Europa“. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-150).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Brustschmerzen" des EORTC QLQ-LC13 zur Subgruppe „Geografische Region“ sind in Abbildung 4-208, Abbildung 4-209 und Abbildung 4-210 dargestellt.

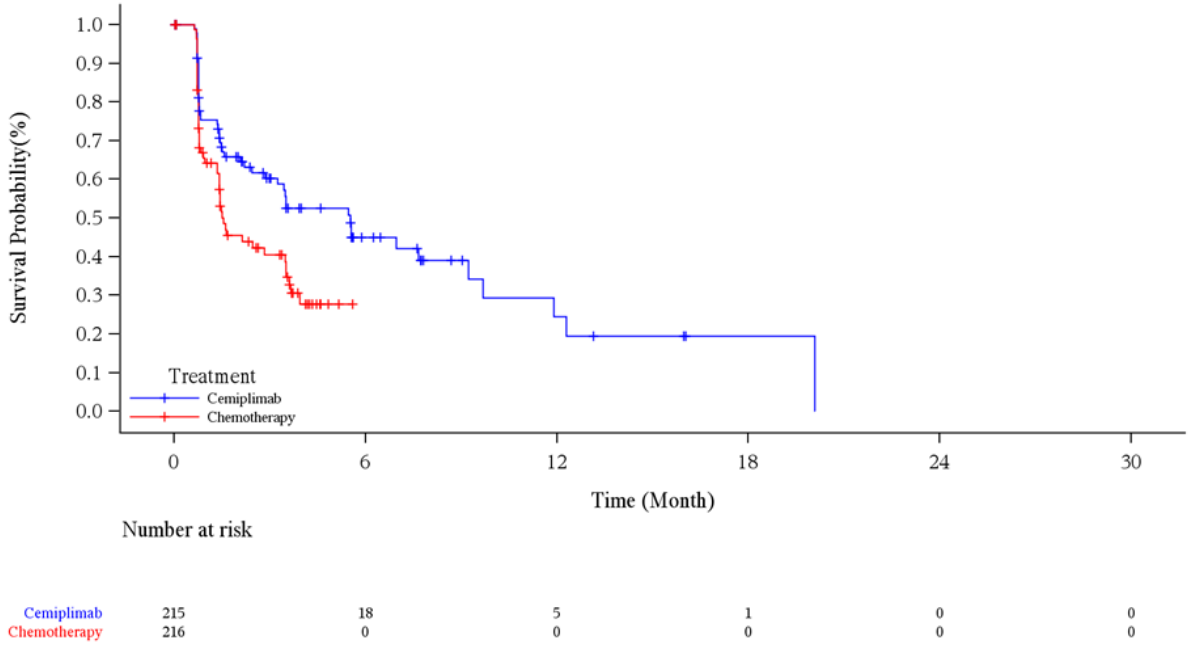


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Geografische Region: Europa, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

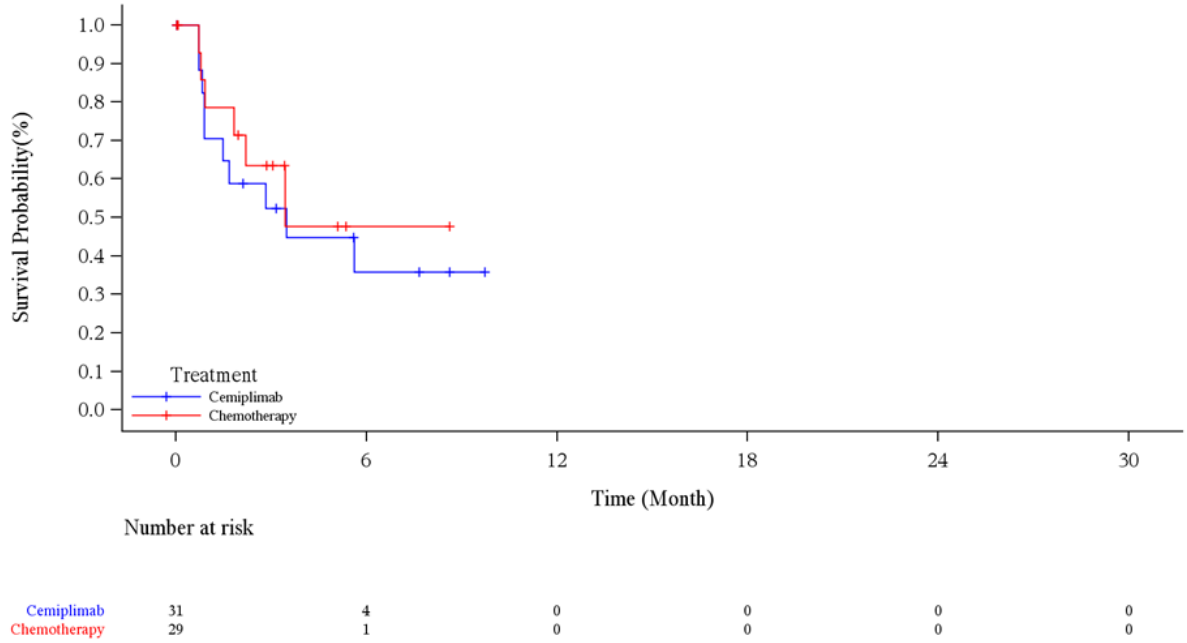


Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Geografische Region: Asien, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

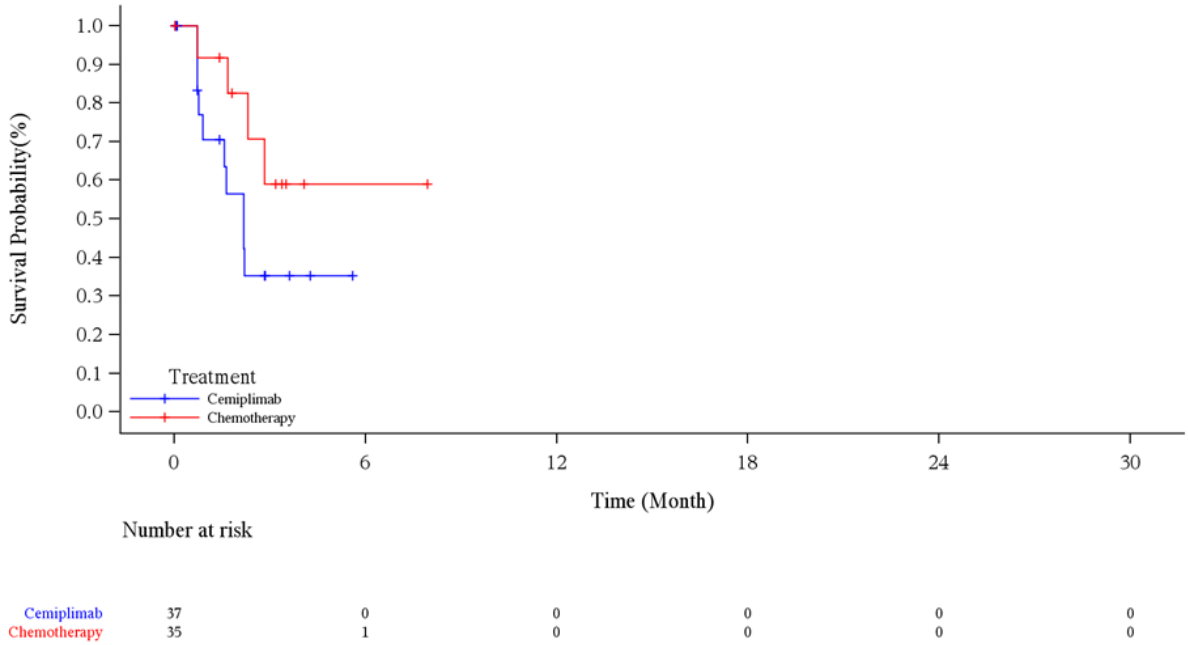


Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Brustschmerzen“, Subgruppe Geografische Region: Rest der Welt, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-151: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	48/248 (19,4)	2,79 [1,48; 11,76]	34/231 (14,7)	6,01 [2,43; 14,36]	1,186 [0,759; 1,852] 0,4536	0,6703
Weiblich	7/35 (20,0)	2,89 [0,76; NC]	6/49 (12,2)	7,82 [2,76; NC]	1,578 [0,527; 4,726] 0,4154	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	34/157 (21,7)	1,68 [1,45; 2,89]	19/147 (12,9)	6,01 [3,48; NC]	1,691 [0,956; 2,992] 0,0711	0,1188
≥ 65	21/126 (16,7)	5,55 [1,51; NC]	21/133 (15,8)	3,55 [1,35; 14,36]	0,892 [0,483; 1,648] 0,7150	
Abstammung						
Weiß	45/243 (18,5)	2,27 [1,45; 5,55]	34/240 (14,2)	3,48 [1,74; NC]	1,063 [0,678; 1,666] 0,7911	0,1440
Nicht weiß	10/40 (25,0)	11,76 [1,51; NC]	6/40 (15,0)	14,36 [6,01; 14,36]	2,386 [0,809; 7,037] 0,1152	
Geografische Region						
Europa	40/215 (18,6)	1,51 [1,41; 3,94]	29/216 (13,4)	3,48 [1,41; NC]	1,167 [0,721; 1,889] 0,5302	0,3262
Asien	9/31 (29,0)	3,19 [0,72; NC]	5/29 (17,2)	14,36 [6,01; 14,36]	2,627 [0,801; 8,619] 0,1110	
Rest der Welt	6/37 (16,2)	NC [2,83; NC]	6/35 (17,1)	7,82 [1,74; NC]	0,791 [0,252; 2,480] 0,6873	
ECOG-PS						
0	13/77 (16,9)	2,83 [0,82; NC]	9/75 (12,0)	6,01 [0,76; NC]	1,057 [0,451; 2,479] 0,8981	0,6631
1	42/206 (20,4)	2,30 [1,48; 11,76]	31/205 (15,1)	7,82 [2,63; 14,36]	1,345 [0,839; 2,156] 0,2183	
Histologie						
Plattenepithel	18/122 (14,8)	3,94 [1,45; NC]	14/121 (11,6)	NC [0,95; NC]	1,052 [0,523; 2,116] 0,8875	0,3092
Nicht-Plattenepithel	37/161 (23,0)	2,79 [1,45; 5,55]	26/159 (16,4)	6,01 [2,63; 14,36]	1,466 [0,881; 2,442] 0,1413	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-151).

Tabelle 4-152: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	41/248 (16,5)	2,89 [2,10; 9,69]	42/231 (18,2)	2,83 [2,04; NC]	0,894 [0,577; 1,385] 0,6156	0,7503
Weiblich	6/35 (17,1)	NC [1,45; NC]	9/49 (18,4)	3,55 [2,30; NC]	0,762 [0,263; 2,207] 0,6163	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	26/157 (16,6)	5,72 [2,60; 9,69]	30/147 (20,4)	2,73 [1,48; NC]	0,692 [0,400; 1,197] 0,1877	0,4198
≥ 65	21/126 (16,7)	2,83 [0,82; NC]	21/133 (15,8)	3,45 [2,20; NC]	1,129 [0,613; 2,076] 0,6974	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	38/243 (15,6)	5,65 [1,51; 11,83]	42/240 (17,5)	2,83 [2,07; NC]	0,888 [0,566; 1,395] 0,6073	0,9259
Nicht weiß	9/40 (22,5)	5,49 [2,10; NC]	9/40 (22,5)	6,01 [1,48; NC]	0,855 [0,337; 2,172] 0,7417	
Geografische Region						
Europa	30/215 (14,0)	5,65 [1,45; NC]	35/216 (16,2)	2,83 [2,07; NC]	0,911 [0,554; 1,498] 0,7125	0,9278
Asien	6/31 (19,4)	5,49 [0,82; NC]	7/29 (24,1)	6,01 [0,76; NC]	0,950 [0,315; 2,865] 0,9280	
Rest der Welt	11/37 (29,7)	2,89 [2,10; 11,83]	9/35 (25,7)	3,25 [0,82; NC]	0,669 [0,263; 1,701] 0,3984	
ECOG-PS						
0	16/77 (20,8)	2,60 [0,76; 11,83]	16/75 (21,3)	3,22 [1,45; 6,01]	0,922 [0,442; 1,922] 0,8280	0,7107
1	31/206 (15,0)	5,65 [2,27; NC]	35/205 (17,1)	2,86 [2,07; NC]	0,848 [0,520; 1,384] 0,5099	
Histologie						
Plattenepithel	19/122 (15,6)	7,66 [1,51; 11,83]	20/121 (16,5)	2,86 [1,31; NC]	0,675 [0,341; 1,338] 0,2603	0,4978
Nicht-Plattenepithel	28/161 (17,4)	2,89 [1,61; NC]	31/159 (19,5)	3,25 [2,14; NC]	1,003 [0,600; 1,676] 0,9916	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-152).

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT

Tabelle 4-153: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktionstest[c]
Geschlecht						
Männlich	78/248 (31,5)	16,10 [12,52; NC]	100/231 (43,3)	3,78 [2,60; 4,63]	0,468 [0,345; 0,636] < 0,0001	0,0117
Weiblich	18/35 (51,4)	5,65 [1,54; 13,14]	18/49 (36,7)	NC [2,63; NC]	1,195 [0,618; 2,311] 0,5968	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	50/157 (31,8)	16,10 [13,14; NC]	63/147 (42,9)	3,48 [2,17; NC]	0,488 [0,332; 0,716] 0,0002	0,2538
≥ 65	46/126 (36,5)	12,52 [5,65; NC]	55/133 (41,4)	4,11 [2,69; 16,43]	0,627 [0,420; 0,935] 0,0220	
Abstammung						
Weiß	84/243 (34,6)	14,06 [9,69; NC]	98/240 (40,8)	4,11 [2,79; NC]	0,567 [0,419; 0,768] 0,0002	0,5261
Nicht weiß	12/40 (30,0)	9,69 [8,61; NC]	20/40 (50,0)	2,86 [0,82; NC]	0,443 [0,214; 0,916] 0,0280	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geografische Region						
Europa	73/215 (34,0)	14,06 [12,52; NC]	88/216 (40,7)	4,11 [2,83; NC]	0,538 [0,389; 0,744] 0,0002	0,4477
Asien	7/31 (22,6)	9,69 [8,61; NC]	14/29 (48,3)	3,48 [0,79; NC]	0,354 [0,141; 0,892] 0,0277	
Rest der Welt	16/37 (43,2)	3,12 [1,58; NC]	16/35 (45,7)	2,23 [0,92; NC]	0,816 [0,405; 1,644] 0,5690	
ECOG-PS						
0	32/77 (41,6)	8,05 [5,55; NC]	36/75 (48,0)	2,92 [1,71; NC]	0,554 [0,338; 0,910] 0,0195	0,6493
1	64/206 (31,1)	16,10 [12,52; NC]	82/205 (40,0)	4,21 [2,79; NC]	0,540 [0,387; 0,754] 0,0003	
Histologie						
Plattenepithel	38/122 (31,1)	NC [8,44; NC]	52/121 (43,0)	3,02 [2,50; 4,63]	0,371 [0,234; 0,587] < 0,0001	0,1512
Nicht-Plattenepithel	58/161 (36,0)	12,68 [9,69; NC]	66/159 (41,5)	4,24 [2,63; NC]	0,672 [0,470; 0,960] 0,0292	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Physische Funktion" des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Geschlecht“ (p=0,0117). Der

Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Männlich“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,528; 95 %-KI [0,399; 0,699]; vgl. Tabelle 4-55). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Weiblich“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 % KI schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit den 95 % KI für die Subgruppenausprägung „Männlich“. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-153).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Physische Funktion" des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Geschlecht“ sind in Abbildung 4-211 und Abbildung 4-212 dargestellt.

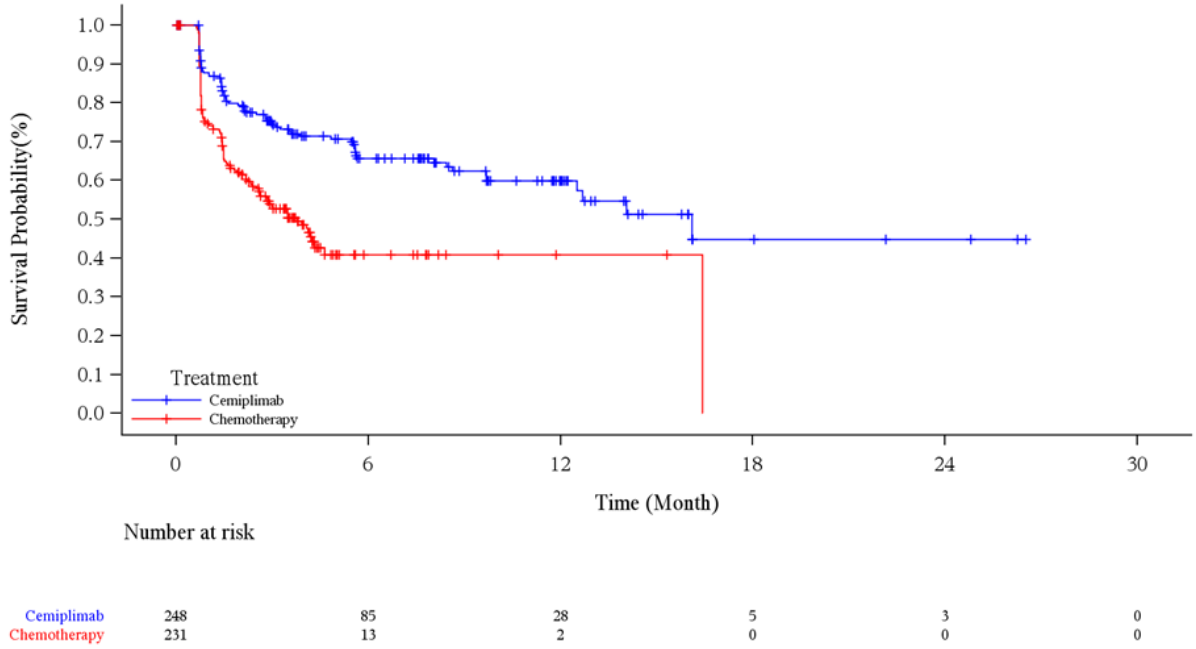


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe Geschlecht: Männlich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

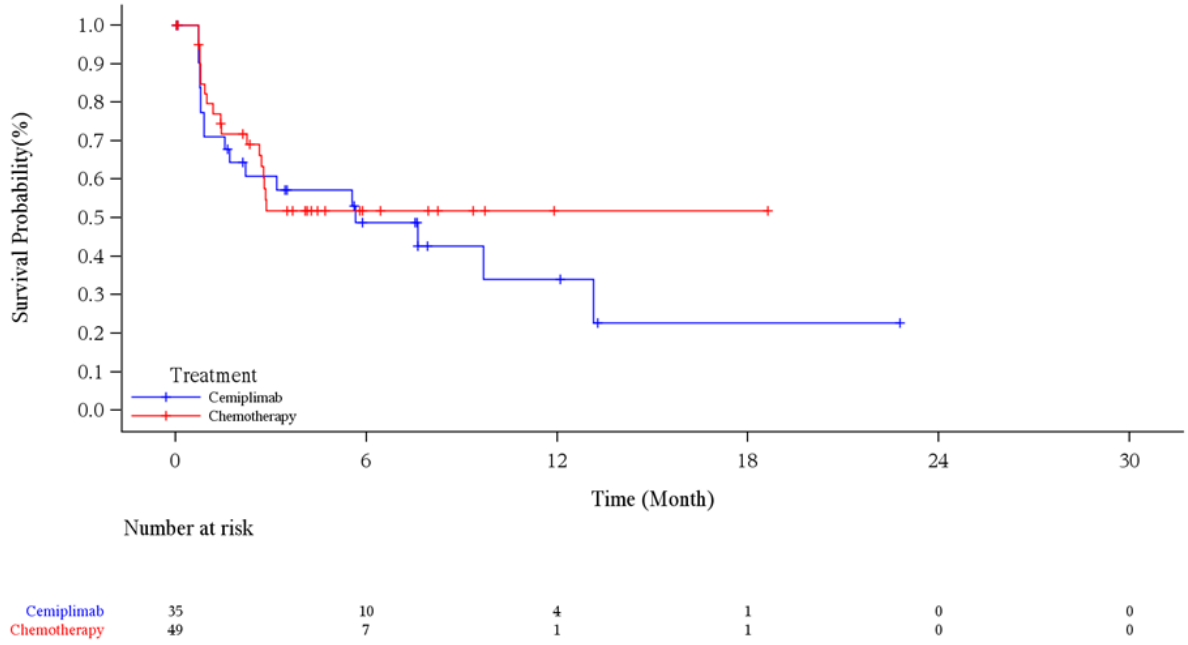


Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe Geschlecht: Weiblich, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-154: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	93/248 (37,5)	14,03 [7,82; NC]	102/231 (44,2)	3,19 [2,20; 4,24]	0,638 [0,478; 0,853] 0,0024	0,4326
Weiblich	16/35 (45,7)	5,65 [2,14; NC]	20/49 (40,8)	3,78 [1,41; NC]	0,827 [0,426; 1,604] 0,5739	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	59/157 (37,6)	14,03 [5,72; NC]	67/147 (45,6)	2,53 [2,14; 4,24]	0,591 [0,413; 0,847] 0,0042	0,2629
≥ 65	50/126 (39,7)	12,52 [2,83; NC]	55/133 (41,4)	3,52 [2,23; NC]	0,762 [0,515; 1,128] 0,1748	
Abstammung						
Weiß	90/243 (37,0)	13,14 [7,82; NC]	100/240 (41,7)	3,52 [2,23; 5,59]	0,660 [0,492; 0,885] 0,0055	0,9911
Nicht weiß	19/40 (47,5)	2,37 [1,48; NC]	22/40 (55,0)	2,27 [0,79; 4,21]	0,680 [0,367; 1,258] 0,2188	
Geografische Region						
Europa	80/215 (37,2)	14,03 [8,84; NC]	91/216 (42,1)	3,29 [2,23; 5,59]	0,613 [0,449; 0,837] 0,0020	0,6004
Asien	15/31 (48,4)	2,37 [1,38; NC]	16/29 (55,2)	2,37 [0,79; 5,06]	0,717 [0,353; 1,457] 0,3581	
Rest der Welt	14/37 (37,8)	2,20 [0,79; NC]	15/35 (42,9)	2,43 [0,99; NC]	0,977 [0,470; 2,033] 0,9511	
ECOG-PS						
0	35/77 (45,5)	5,72 [2,83; 16,00]	31/75 (41,3)	4,14 [2,04; 8,44]	0,757 [0,456; 1,257] 0,2818	0,1832
1	74/206 (35,9)	14,29 [12,52; NC]	91/205 (44,4)	2,63 [2,17; 4,24]	0,625 [0,458; 0,854] 0,0032	
Histologie						
Plattenepithel	43/122 (35,2)	16,00 [5,72; NC]	50/121 (41,3)	3,19 [2,17; 4,34]	0,582 [0,382; 0,887] 0,0119	0,4169
Nicht-Plattenepithel	66/161 (41,0)	12,52 [3,19; NC]	72/159 (45,3)	3,78 [2,14; 8,44]	0,734 [0,522; 1,032] 0,0750	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-154).

Tabelle 4-155: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	64/248 (25,8)	NC [NC; NC]	71/231 (30,7)	5,26 [4,63; NC]	0,583 [0,411; 0,828] 0,0025	0,9666
Weiblich	9/35 (25,7)	NC [7,75; NC]	16/49 (32,7)	8,44 [2,63; NC]	0,635 [0,278; 1,454] 0,2827	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	36/157 (22,9)	NC [NC; NC]	46/147 (31,3)	NC [3,52; NC]	0,498 [0,317; 0,782] 0,0025	0,1556
≥ 65	37/126 (29,4)	NC [8,84; NC]	41/133 (30,8)	5,26 [4,63; NC]	0,745 [0,474; 1,173] 0,2044	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	65/243 (26,7)	NC [NC; NC]	71/240 (29,6)	8,44 [4,67;NC]	0,654 [0,462; 0,925] 0,0164	0,1425
Nicht weiß	8/40 (20,0)	NC [11,73; NC]	16/40 (40,0)	3,19 [1,94; NC]	0,351 [0,148; 0,830] 0,0172	
Geografische Region						
Europa	57/215 (26,5)	NC [NC; NC]	61/216 (28,2)	NC [4,67; NC]	0,658 [0,453; 0,956] 0,0279	0,2752
Asien	7/31 (22,6)	NC [11,73; NC]	9/29 (31,0)	NC [2,14; NC]	0,607 [0,223; 1,635] 0,3291	
Rest der Welt	9/37 (24,3)	NC [2,83; NC]	17/35 (48,6)	2,30 [0,99; 8,44]	0,360 [0,158; 0,823] 0,0154	
ECOG-PS						
0	17/77 (22,1)	NC [NC; NC]	30/75 (40,0)	4,67 [3,12;8,44]	0,364 [0,195; 0,679] 0,0015	0,1164
1	56/206 (27,2)	NC [14,03; NC]	57/205 (27,8)	NC [4,86; NC]	0,714 [0,489; 1,043] 0,0817	
Histologie						
Plattenepithel	25/122 (20,5)	NC [NC; NC]	33/121 (27,3)	5,26 [4,63; NC]	0,389 [0,218; 0,694] 0,0014	0,2848
Nicht-Plattenepithel	48/161 (29,8)	NC [11,73; NC]	54/159 (34,0)	8,44 [3,52; NC]	0,717 [0,483; 1,063] 0,0978	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-155).

Tabelle 4-156: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	91/248 (36,7)	11,96 [6,57; NC]	95/231 (41,1)	3,55 [2,83; 5,55]	0,612 [0,454; 0,824] 0,0012	0,2834
Weiblich	14/35 (40,0)	9,17 [1,64; NC]	17/49 (34,7)	NC [1,61; NC]	0,925 [0,452; 1,892] 0,8301	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	57/157 (36,3)	11,96 [7,66; NC]	55/147 (37,4)	NC [2,83; NC]	0,598 [0,405; 0,884] 0,0099	0,6812
≥ 65	48/126 (38,1)	10,61 [3,55; NC]	57/133 (42,9)	3,55 [2,66; 5,55]	0,726 [0,493; 1,070] 0,1059	
Abstammung						
Weiß	87/243 (35,8)	11,96 [7,75; NC]	91/240 (37,9)	4,99 [3,09; NC]	0,666 [0,492; 0,903] 0,0089	0,6557
Nicht weiß	18/40 (45,0)	5,55 [2,73; NC]	21/40 (52,5)	2,66 [1,51; 4,37]	0,576 [0,303; 1,094] 0,0918	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geografische Region						
Europa	77/215 (35,8)	11,96 [7,75; NC]	83/216 (38,4)	4,17 [3,38; NC]	0,619 [0,448; 0,855] 0,0036	0,9731
Asien	14/31 (45,2)	5,55 [2,30; NC]	14/29 (48,3)	3,52 [1,61; NC]	0,729 [0,344; 1,546] 0,4097	
Rest der Welt	14/37 (37,8)	NC [1,41; NC]	15/35 (42,9)	2,50 [1,51; NC]	0,806 [0,386; 1,682] 0,5652	
ECOG-PS						
0	24/77 (31,2)	13,86 [9,03; NC]	24/75 (32,0)	NC [3,22; NC]	0,695 [0,386; 1,249] 0,2235	0,6114
1	81/206 (39,3)	9,72 [5,65; NC]	88/205 (42,9)	3,28 [2,66; 4,37]	0,632 [0,463; 0,863] 0,0039	
Histologie						
Plattenepithel	45/122 (36,9)	9,72 [7,75; NC]	49/121 (40,5)	3,52 [2,79; 5,62]	0,549 [0,356; 0,847] 0,0067	0,4809
Nicht-Plattenepithel	60/161 (37,3)	11,96 [5,55; NC]	63/159 (39,6)	4,14 [2,79; NC]	0,725 [0,506; 1,039] 0,0800	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-156).

Tabelle 4-157: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	92/248 (37,1)	12,22 [8,61; 24,87]	102/231 (44,2)	3,48 [2,23; 4,57]	0,566 [0,423; 0,757] 0,0001	0,0736
Weiblich	19/35 (54,3)	3,38 [1,54; 13,14]	22/49 (44,9)	3,68 [1,31; NC]	1,005 [0,543; 1,863] 0,9866	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	63/157 (40,1)	11,96 [5,91; 24,87]	64/147 (43,5)	3,52 [2,14; NC]	0,622 [0,434; 0,890] 0,0093	0,8753
≥ 65	48/126 (38,1)	12,22 [3,52; NC]	60/133 (45,1)	3,19 [2,10; 4,63]	0,622 [0,423; 0,914] 0,0157	
Abstammung						
Weiß	95/243 (39,1)	11,96 [6,57; 14,03]	108/240 (45,0)	3,52 [2,14; 4,34]	0,582 [0,437; 0,775] 0,0002	0,5567
Nicht weiß	16/40 (40,0)	8,61 [2,20; NC]	16/40 (40,0)	NC [1,45; NC]	0,758 [0,378; 1,518] 0,4340	
Geografische Region						
Europa	85/215 (39,5)	11,96 [6,57; 14,03]	97/216 (44,9)	3,52 [2,14; 4,57]	0,569 [0,419; 0,771] 0,0003	0,4139
Asien	13/31 (41,9)	8,61 [2,20; NC]	11/29 (37,9)	NC [2,14; NC]	0,989 [0,442; 2,213] 0,9791	
Rest der Welt	13/37 (35,1)	NC [1,64; NC]	16/35 (45,7)	0,92 [0,79; NC]	0,573 [0,274; 1,196] 0,1381	
ECOG-PS						
0	31/77 (40,3)	11,76 [3,61; NC]	36/75 (48,0)	3,68 [2,10; 4,99]	0,560 [0,338; 0,928] 0,0246	0,9184
1	80/206 (38,8)	12,22 [4,34; 24,87]	88/205 (42,9)	2,92 [2,10; 5,59]	0,632 [0,464; 0,861] 0,0037	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Histologie						
Plattenepithel	52/122 (42,6)	8,84 [3,52; 24,87]	58/121 (47,9)	2,79 [1,61; 3,94]	0,529 [0,357; 0,783] 0,0015	0,5184
Nicht-Plattenepithel	59/161 (36,6)	12,52 [7,75; NC]	66/159 (41,5)	4,57 [2,14; NC]	0,680 [0,476; 0,972] 0,0344	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-157).

Tabelle 4-158: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	91/248 (36,7)	NC [7,62; NC]	87/231 (37,7)	4,34 [3,19; NC]	0,773 [0,573; 1,042] 0,0911	0,5480
Weiblich	17/35 (48,6)	5,62 [1,41; NC]	23/49 (46,9)	3,68 [1,94; 6,87]	0,853 [0,447; 1,628] 0,6303	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	61/157 (38,9)	13,14 [3,71; NC]	61/147 (41,5)	3,29 [2,27, NC]	0,707 [0,491; 1,018] 0,0621	0,4653
≥ 65	47/126 (37,3)	9,89 [3,52; NC]	49/133 (36,8)	5,78 [3,29; 8,44]	0,832 [0,555; 1,248] 0,3738	
Abstammung						
Weiß	90/243 (37,0)	13,14 [5,82; NC]	92/240 (38,3)	5,59 [3,29; 8,18]	0,735 [0,545; 0,990] 0,0427	0,7652
Nicht weiß	18/40 (45,0)	7,62 [1,58; NC]	18/40 (45,0)	2,86 [1,61; NC]	0,876 [0,455; 1,687] 0,6923	
Geografische Region						
Europa	82/215 (38,1)	13,14 [5,82; NC]	80/216 (37,0)	5,59 [3,29; NC]	0,753 [0,549; 1,033] 0,0783	0,8491
Asien	15/31 (48,4)	3,71 (1,51; NC]	14/29 (48,3)	2,86 [1,61; NC]	0,961 [0,462; 2,001] 0,9163	
Rest der Welt	11/37 (29,7)	NC [0,79; NC]	16/35 (45,7)	5,75 [1,54; 8,44]	0,663 [0,305; 1,441] 0,2993	
ECOG-PS						
0	35/77 (45,5)	7,75 [2,76; NC]	41/75 (54,7)	3,02 [2,04; 6,87]	0,646 [0,402; 1,039] 0,0714	0,7152
1	73/206 (35,4)	NC [5,62; NC]	69/205 (33,7)	5,59 [3,55; NC]	0,823 [0,590; 1,148] 0,2520	
Histologie						
Plattenepithel	46/122 (37,7)	NC [5,59; NC]	39/121 (32,2)	NC [3,29; NC]	0,888 [0,573; 1,375] 0,5940	0,4545
Nicht-Plattenepithel	62/161 (38,5)	7,82 [3,02; NC]	71/159 (44,7)	3,55 [2,14; 6,87]	0,711 [0,504; 1,004] 0,0529	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-158).

Tabelle 4-159: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	20/248 (8,1)	22,37 [18,43; NC]	37/231 (16,0)	NC [NC; NC]	0,320 [0,178; 0,575] 0,0001	0,1243
Weiblich	5/35 (14,3)	NC [9,69; NC]	5/49 (10,2)	NC [NC; NC]	1,128 [0,323; 3,945] 0,8501	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	13/157 (8,3)	NC [22,14; NC]	22/147 (15,0)	NC [NC; NC]	0,320 [0,151; 0,681] 0,0031	0,4310
≥ 65	12/126 (9,5)	18,43 [18,43; NC]	20/133 (15,0)	NC [NC; NC]	0,468 [0,222; 0,986] 0,0458	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	24/243 (9,9)	NC [22,14; NC]	35/240 (14,6)	NC [NC; NC]	0,458 [0,263; 0,795] 0,0056	0,1927
Nicht weiß	1/40 (2,5)	NC [18,43; NC]	7/40 (17,5)	NC [NC; NC]	0,103 [0,013; 0,840] 0,0338	
Geografische Region						
Europa	21/215 (9,8)	NC [22,14; NC]	32/216 (14,8)	NC [NC; NC]	0,416 [0,230; 0,753] 0,0038	0,7720
Asien	1/31 (3,2)	NC [18,43; NC]	4/29 (13,8)	NC [3,71; NC]	0,181 [0,020; 1,636] 0,1281	
Rest der Welt	3/37 (8,1)	NC [NC; NC]	6/35 (17,1)	NC [3,71; NC]	0,424 [0,106; 1,699] 0,2257	
ECOG-PS						
0	6/77 (7,8)	22,37 [22,37; NC]	13/75 (17,3)	NC [NC; NC]	0,280 [0,098; 0,802] 0,0177	0,5751
1	19/206 (9,2)	NC [18,43; NC]	29/205 (14,1)	NC [NC; NC]	0,452 [0,247; 0,827] 0,0100	
Histologie						
Plattenepithel	11/122 (9,0)	22,14 [22,14; NC]	18/121 (14,9)	NC [NC; NC]	0,321 [0,137; 0,749] 0,0087	0,9863
Nicht-Plattenepithel	14/161 (8,7)	NC [18,43; NC]	24/159 (15,1)	NC [NC; NC]	0,427 [0,214; 0,850] 0,0154	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-159).

Tabelle 4-160: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	20/248 (8,1)	NC [20,04; NC]	36/231 (15,6)	NC [NC; NC]	0,340 [0,190; 0,608] 0,0003	0,0607
Weiblich	6/35 (17,1)	NC [NC; NC]	5/49 (10,2)	NC [NC; NC]	1,640 [0,501; 5,376] 0,4138	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	12/157 (7,6)	NC [20,04; NC]	21/147 (14,3)	NC [NC; NC]	0,307 [0,140; 0,675] 0,0033	0,2803
≥ 65	14/126 (11,1)	NC [NC; NC]	20/133 (15,0)	NC [NC; NC]	0,640 [0,322; 1,269] 0,2013	
Abstammung						
Weiß	22/243 (9,1)	NC [20,04; NC]	32/240 (13,3)	NC [NC; NC]	0,497 [0,281; 0,880] 0,0164	0,4858
Nicht weiß	4/40 (10,0)	NC [NC; NC]	9/40 (22,5)	NC [5,85; NC]	0,309 [0,094; 1,011] 0,0522	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geografische Region						
Europa	20/215 (9,3)	NC [20,04; NC]	28/216 (13,0)	NC [NC; NC]	0,494 [0,270; 0,906] 0,0228	0,6586
Asien	3/31 (9,7)	NC [NC; NC]	8/29 (27,6)	NC [3,45; NC]	0,265 [0,070; 1,008] 0,0514	
Rest der Welt	3/37 (8,1)	NC [NC; NC]	5/35 (14,3)	NC [NC; NC]	0,594 [0,140; 2,529] 0,4814	
ECOG-PS						
0	8/77 (10,4)	20,30 [20,30; NC]	13/75 (17,3)	NC [NC; NC]	0,409 [0,161; 1,040] 0,0605	0,9555
1	18/206 (8,7)	NC [20,04; NC]	28/205 (13,7)	NC [NC; NC]	0,474 [0,257; 0,873] 0,0167	
Histologie						
Plattenepithel	9/122 (7,4)	NC [NC; NC]	21/121 (17,4)	NC [NC; NC]	0,292 [0,131; 0,651] 0,0026	0,1037
Nicht-Plattenepithel	17/161 (10,6)	NC [20,04; NC]	20/159 (12,6)	NC [NC; NC]	0,632 [0,321; 1,245] 0,1849	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-160).

Tabelle 4-161: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	10/248 (4,0)	NC [NC; NC]	21/231 (9,1)	NC [NC; NC]	0,292 [0,133; 0,644] 0,0023	0,0753
Weiblich	3/35 (8,6)	NC [NC; NC]	2/49 (4,1)	NC [NC; NC]	2,082 [0,348; 12,463] 0,4219	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	7/157 (4,5)	NC [NC; NC]	13/147 (8,8)	NC [NC; NC]	0,340 [0,129; 0,899] 0,0297	0,5395
≥ 65	6/126 (4,8)	NC [NC; NC]	10/133 (7,5)	NC [NC; NC]	0,508 [0,182; 1,418] 0,1960	
Abstammung						
Weiß	12/243 (4,9)	NC [NC; NC]	19/240 (7,9)	NC [NC; NC]	0,438 [0,204; 0,939] 0,0338	0,4453
Nicht weiß	1/40 (2,5)	NC [NC; NC]	4/40 (10,0)	NC [NC; NC]	0,186 [0,021; 1,674] 0,1335	
Geografische Region						
Europa	12/215 (5,6)	NC [NC; NC]	15/216 (6,9)	NC [NC; NC]	0,547 [0,245; 1,220] 0,1404	0,7862
Asien	1/31 (3,2)	NC [NC; NC]	3/29 (10,3)	NC [NC; NC]	0,254 [0,026; 2,454] 0,2364	
Rest der Welt	0/37 (0,0)	NC [NC; NC]	5/35 (14,3)	NC [NC; NC]	NC[d]	
ECOG-PS						
0	5/77 (6,5)	NC [NC; NC]	7/75 (9,3)	NC [NC; NC]	0,656 [0,208; 2,068] 0,4721	0,5316
1	8/206 (3,9)	NC [NC; NC]	16/205 (7,8)	NC [NC; NC]	0,319 [0,132; 0,773] 0,0114	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktionstest[c]
Histologie						
Plattenepithel	3/122 (2,5)	NC [NC; NC]	11/121 (9,1)	NC [5,26; NC]	0,043 [0,007; 0,251] 0,0005	0,0892
Nicht-Plattenepithel	10/161 (6,2)	NC [NC; NC]	12/159 (7,5)	NC [NC; NC]	0,780 [0,337; 1,806] 0,5619	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
d: HR und p-Wert nicht interpretierbar.
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-161).

Tabelle 4-162: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktionstest[c]
Geschlecht						
Männlich	19/248 (7,7)	NC [NC; NC]	28/231 (12,1)	NC [11,17; NC]	0,455 [0,249; 0,832] 0,0105	0,3248
Weiblich	4/35 (11,4)	NC [NC; NC]	5/49 (10,2)	14,49 [NC; NC]	0,886 [0,233; 3,369] 0,8596	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	12/157 (7,6)	NC [NC; NC]	17/147 (11,6)	14,49 [NC; NC]	0,457 [0,211; 0,988] 0,0464	0,6618
≥ 65	11/126 (8,7)	NC [NC; NC]	16/133 (12,0)	NC [11,17; NC]	0,564 [0,258; 1,234] 0,1515	
Abstammung						
Weiß	18/243 (7,4)	NC [NC; NC]	25/240 (10,4)	NC [NC; NC]	0,567 [0,306; 1,048] 0,0704	0,8851
Nicht weiß	5/40 (12,5)	NC [11,73; NC]	8/40 (20,0)	14,49 [11,17; NC]	0,443 [0,143; 1,367] 0,1566	
Geografische Region						
Europa	14/215 (6,5)	NC [NC; NC]	22/216 (10,2)	NC [NC; NC]	0,486 [0,245; 0,963] 0,0385	0,1681
Asien	2/31 (6,5)	NC [11,73; NC]	7/29 (24,1)	14,49 [11,17; NC]	0,199 [0,041; 0,968] 0,0455	
Rest der Welt	7/37 (18,9)	NC [NC; NC]	4/35 (11,4)	NC [NC; NC]	1,484 [0,434; 5,080] 0,5294	
ECOG-PS						
0	5/77 (6,5)	NC [NC; NC]	7/75 (9,3)	NC [NC; NC]	0,473 [0,145; 1,548] 0,2159	0,8632
1	18/206 (8,7)	NC [NC; NC]	26/205 (12,7)	14,49 [11,17; NC]	0,509 [0,274; 0,944] 0,0323	
Histologie						
Plattenepithel	8/122 (6,6)	NC [NC; NC]	18/121 (14,9)	NC [NC; NC]	0,277 [0,114; 0,672] 0,0046	0,0755
Nicht-Plattenepithel	15/161 (9,3)	NC [NC; NC]	15/159 (9,4)	14,49 [11,17; NC]	0,775 [0,372; 1,614] 0,4955	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-162).

Tabelle 4-163: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	21/248 (8,5)	NC [22,37; NC]	49/231 (21,2)	12,29 [12,29; NC]	0,290 [0,171; 0,491] <0,0001	0,0866
Weiblich	6/35 (17,1)	NC [NC; NC]	8/49 (16,3)	NC [NC; NC]	0,945 [0,328; 2,724] 0,9166	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	18/157 (11,5)	NC [22,37; NC]	29/147 (19,7)	NC [NC; NC]	0,455 [0,250; 0,828] 0,0100	0,3679
≥ 65	9/126 (7,1)	NC [NC; NC]	28/133 (21,1)	12,29 [12,29; NC]	0,264 [0,124; 0,562] 0,0006	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	25/243 (10,3)	NC [22,37; NC]	48/240 (20,0)	NC [NC; NC]	0,400 [0,245; 0,654] 0,0003	0,3415
Nicht weiß	2/40 (5,0)	NC [NC; NC]	9/40 (22,5)	12,29 [12,29; NC]	0,179 [0,039; 0,832] 0,0282	
Geografische Region						
Europa	20/215 (9,3)	NC [22,37; NC]	43/216 (19,9)	NC [NC; NC]	0,354 [0,206; 0,609] 0,0002	0,9962
Asien	2/31 (6,5)	NC [NC; NC]	5/29 (17,2)	NC [12,29; NC]	0,352 [0,068; 1,814] 0,2119	
Rest der Welt	5/37 (13,5)	NC [NC; NC]	9/35 (25,7)	NC [2,30; NC]	0,410 [0,137; 1,230] 0,1117	
ECOG-PS						
0	6/77 (7,8)	22,37 [22,37; NC]	15/75 (20,0)	NC [NC; NC]	0,284 [0,103; 0,783] 0,0149	0,7389
1	21/206 (10,2)	NC [NC; NC]	42/205 (20,5)	12,29 [12,29; NC]	0,381 [0,224; 0,647] 0,0004	
Histologie						
Plattenepithel	11/122 (9,0)	NC [NC; NC]	25/121 (20,7)	NC [NC; NC]	0,333 [0,164; 0,678] 0,0024	0,6033
Nicht-Plattenepithel	16/161 (9,9)	NC [22,37; NC]	32/159 (20,1)	NC [12,29; NC]	0,386 [0,208; 0,716] 0,0025	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-163).

Tabelle 4-164: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	25/248 (10,1)	NC [NC; NC]	35/231 (15,2)	NC [NC; NC]	0,526 [0,311; 0,889] 0,0163	0,0686
Weiblich	5/35 (14,3)	NC [NC; NC]	3/49 (6,1)	NC [NC; NC]	2,206 [0,525; 9,267] 0,2799	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	13/157 (8,3)	NC [NC; NC]	18/147 (12,2)	NC [NC; NC]	0,525 [0,252; 1,092] 0,0848	0,4331
≥ 65	17/126 (13,5)	NC [NC; NC]	20/133 (15,0)	NC [NC; NC]	0,781 [0,407; 1,497] 0,4556	
Abstammung						
Weiß	26/243 (10,7)	NC [NC; NC]	33/240 (13,8)	NC [NC; NC]	0,633 [0,376; 1,067] 0,0862	0,9102
Nicht weiß	4/40 (10,0)	NC [NC; NC]	5/40 (12,5)	NC [NC; NC]	0,625 [0,165; 2,357] 0,4873	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geografische Region						
Europa	23/215 (10,7)	NC [NC; NC]	27/216 (12,5)	NC [NC; NC]	0,660 [0,374; 1,164] 0,1513	0,7763
Asien	3/31 (9,7)	NC [NC; NC]	3/29 (10,3)	NC [NC; NC]	0,770 [0,151; 3,917] 0,7530	
Rest der Welt	4/37 (10,8)	NC [NC; NC]	8/35 (22,9)	NC [2,63; NC]	0,472 [0,142; 1,575] 0,2222	
ECOG-PS						
0	14/77 (18,2)	NC [NC; NC]	11/75 (14,7)	NC [NC; NC]	1,074 [0,482; 2,397] 0,8609	0,0901
1	16/206 (7,8)	NC [NC; NC]	27/205 (13,2)	NC [NC; NC]	0,473 [0,253; 0,885] 0,0191	
Histologie						
Plattenepithel	11/122 (9,0)	NC [NC; NC]	14/121 (11,6)	NC [NC; NC]	0,488 [0,208; 1,145] 0,0991	0,7408
Nicht-Plattenepithel	19/161 (11,8)	NC [NC; NC]	24/159 (15,1)	NC [NC; NC]	0,707 [0,386; 1,294] 0,2610	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-164).

Tabelle 4-165: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	98/248 (39,5)	2,83 [2,10; 3,48]	70/231 (30,3)	3,48 [2,46; NC]	1,305 [0,958; 1,776] 0,0911	0,9530
Weiblich	15/35 (42,9)	1,41 [0,79; NC]	17/49 (34,7)	2,99 [1,51; NC]	1,363 [0,678; 2,740] 0,3848	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	61/157 (38,9)	2,30 [1,48; 3,06]	48/147 (32,7)	3,35 [2,14; NC]	1,319 [0,900; 1,933] 0,1555	0,9426
≥ 65	52/126 (41,3)	2,83 [2,10; 5,55]	39/133 (29,3)	3,75 [2,20; NC]	1,288 [0,850; 1,952] 0,2330	
Abstammung						
Weiß	90/243 (37,0)	2,89 [2,14; 5,55]	73/240 (30,4)	3,45 [2,46; NC]	1,162 [0,851; 1,586] 0,3438	0,0688
Nicht weiß	23/40 (57,5)	1,48 [0,79; 2,30]	14/40 (35,0)	4,14 [1,84; NC]	2,287 [1,173; 4,459] 0,0151	
Geografische Region						
Europa	81/215 (37,7)	3,02 [2,14; 5,62]	63/216 (29,2)	3,48 [2,79; NC]	1,203 [0,863; 1,677] 0,2763	0,4701
Asien	16/31 (51,6)	1,48 [0,76; 2,37]	12/29 (41,4)	2,14 [1,41; NC]	1,997 [0,937; 4,255] 0,0732	
Rest der Welt	16/37 (43,2)	2,14 [1,38; 3,48]	12/35 (34,3)	2,99 [0,99; NC]	1,327 [0,627; 2,808] 0,4599	
ECOG-PS						
0	29/77 (37,7)	2,27 [1,38; 3,52]	15/75 (20,0)	NC [3,09; NC]	2,254 [1,202; 4,227] 0,0113	0,0380
1	84/206 (40,8)	2,83 [1,71; 3,71]	72/205 (35,1)	2,99 [2,14; 3,75]	1,106 [0,806; 1,519] 0,5317	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Histologie						
Plattenepithel	47/122 (38,5)	3,48 [1,51; 7,66]	33/121 (27,3)	NC [2,33; NC]	1,289 [0,821; 2,023] 0,2706	0,9864
Nicht-Plattenepithel	66/161 (41,0)	2,14 [1,51; 2,79]	54/159 (34,0)	2,99 [2,10; 3,71]	1,305 [0,909; 1,873] 0,1488	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Physische Funktion" des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „ECOG-PS“ (p=0,0380). Der Effektschätzer in beiden Subgruppenausprägungen ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,306; 95 %-KI [0,985; 1,731]; vgl. Tabelle 4-57). Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-165).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Physische Funktion" des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „ECOG-PS“ sind in Abbildung 4-213 und Abbildung 4-214 dargestellt.

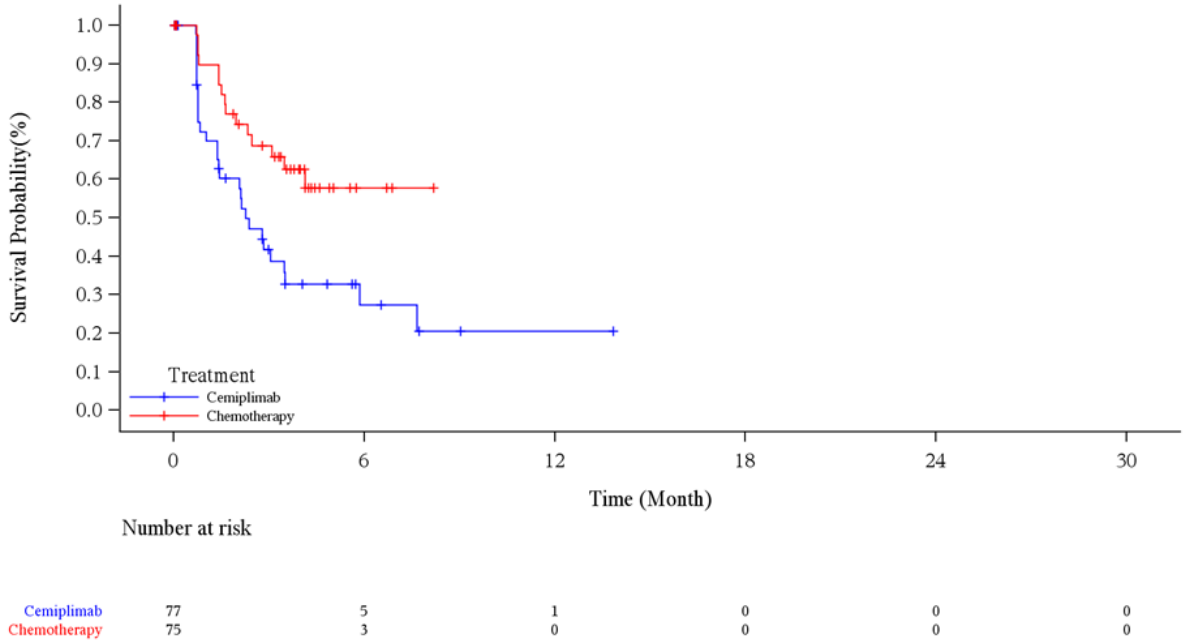


Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe ECOG-PS: 0, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

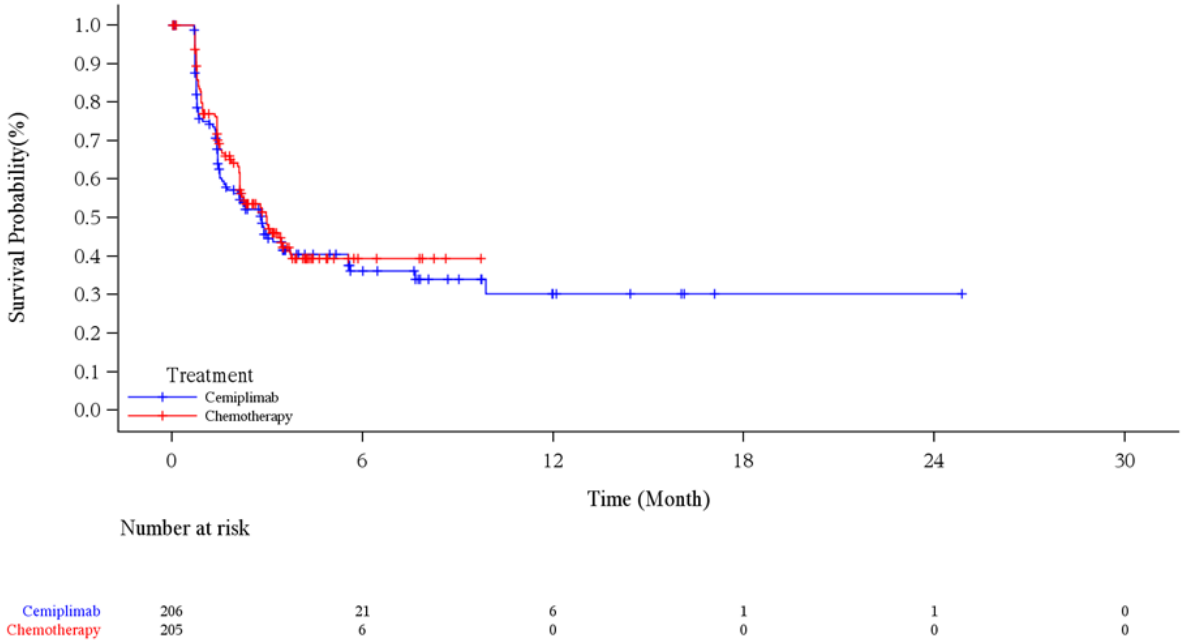


Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe ECOG-PS: 1, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-166: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	90/248 (36,3)	1,45 [0,89; 2,14]	79/231 (34,2)	1,68 [1,41; 2,14]	1,068 [0,788; 1,449] 0,6704	0,1576
Weiblich	12/35 (34,3)	1,74 [0,82; NC]	21/49 (42,9)	1,31 [0,82; 2,14]	0,626 [0,306; 1,280] 0,1993	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	57/157 (36,3)	1,58 [1,38; 2,14]	55/147 (37,4)	1,48 [0,95; 1,94]	0,869 [0,596; 1,269] 0,4680	0,3301
≥ 65	45/126 (35,7)	1,41 [0,79; 2,14]	45/133 (33,8)	2,14 [0,99; 2,66]	1,154 [0,762; 1,745] 0,4989	
Abstammung						
Weiß	82/243 (33,7)	1,71 [1,38; 2,17]	88/240 (36,7)	1,54 [1,38; 2,10]	0,869 [0,641; 1,178] 0,3654	0,0375
Nicht weiß	20/40 (50,0)	0,79 [0,72; 1,58]	12/40 (30,0)	1,94 [0,82; NC]	2,067 [1,005; 4,251] 0,0483	
Geografische Region						
Europa	72/215 (33,5)	1,48 [1,08; 2,14]	76/216 (35,2)	1,68 [1,45; 2,14]	0,947 [0,683; 1,313] 0,7452	0,1050
Asien	15/31 (48,4)	0,89 [0,72; 1,58]	7/29 (24,1)	2,14 [0,76; NC]	2,292 [0,927; 5,670] 0,0726	
Rest der Welt	15/37 (40,5)	1,74 [0,76; NC]	17/35 (48,6)	0,99 [0,79; 1,41]	0,712 [0,353; 1,439] 0,3445	
ECOG-PS						
0	25/77 (32,5)	1,68 [0,76; 2,14]	22/75 (29,3)	1,54 [0,85; 3,06]	1,036 [0,575; 1,867] 0,9070	0,6916
1	77/206 (37,4)	1,45 [0,89; 2,10]	78/205 (38,0)	1,58 [1,41; 2,14]	0,959 [0,698; 1,318] 0,7980	
Histologie						
Plattenepithel	52/122 (42,6)	1,45 [0,79; 2,14]	43/121 (35,5)	1,54 [0,92; 2,17]	0,892 [0,592; 1,346] 0,5872	0,4751
Nicht-Plattenepithel	50/161 (31,1)	1,58 [0,89; 2,17]	57/159 (35,8)	1,58 [1,38; 2,14]	1,091 [0,746; 1,595] 0,6547	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]

c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Rollenfunktion" des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Abstammung“ (p=0,0375). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Weiß“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,997; 95 %-KI [0,753; 1,319]; vgl. Tabelle 4-57). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Nicht weiß“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 % KI schließt die 1 nicht mit ein. Die 95 % KI der beiden Subgruppenausprägungen überschneiden sich. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-166).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Rollenfunktion" des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Abstammung“ sind in Abbildung 4-215 und Abbildung 4-216 dargestellt.

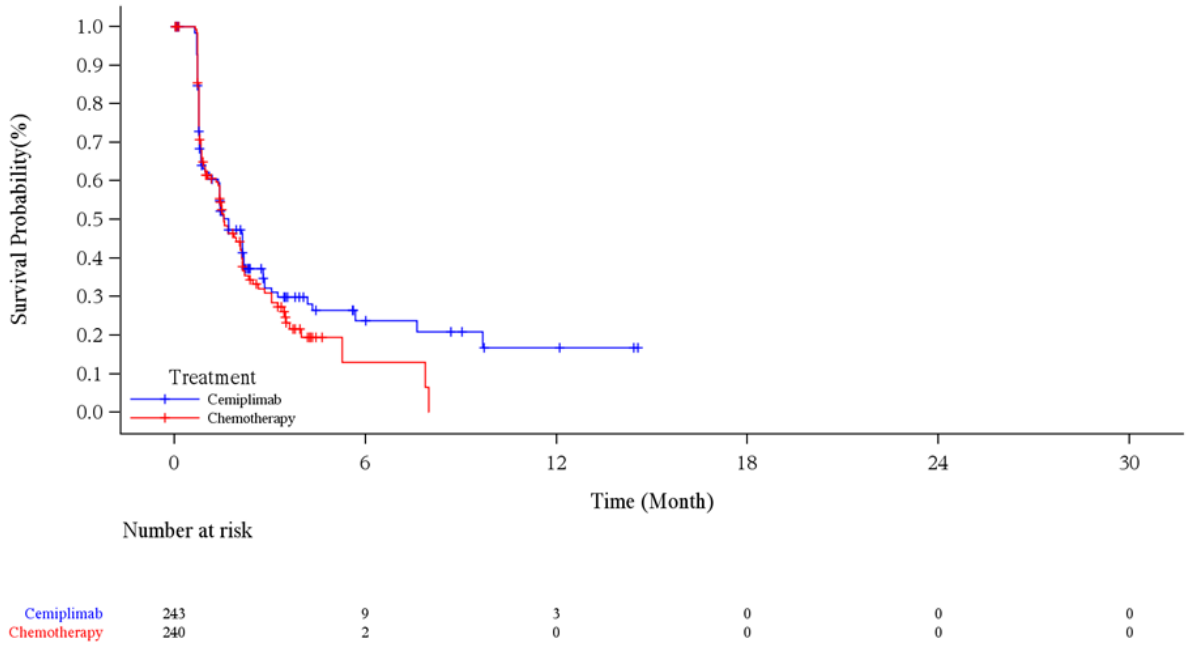


Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

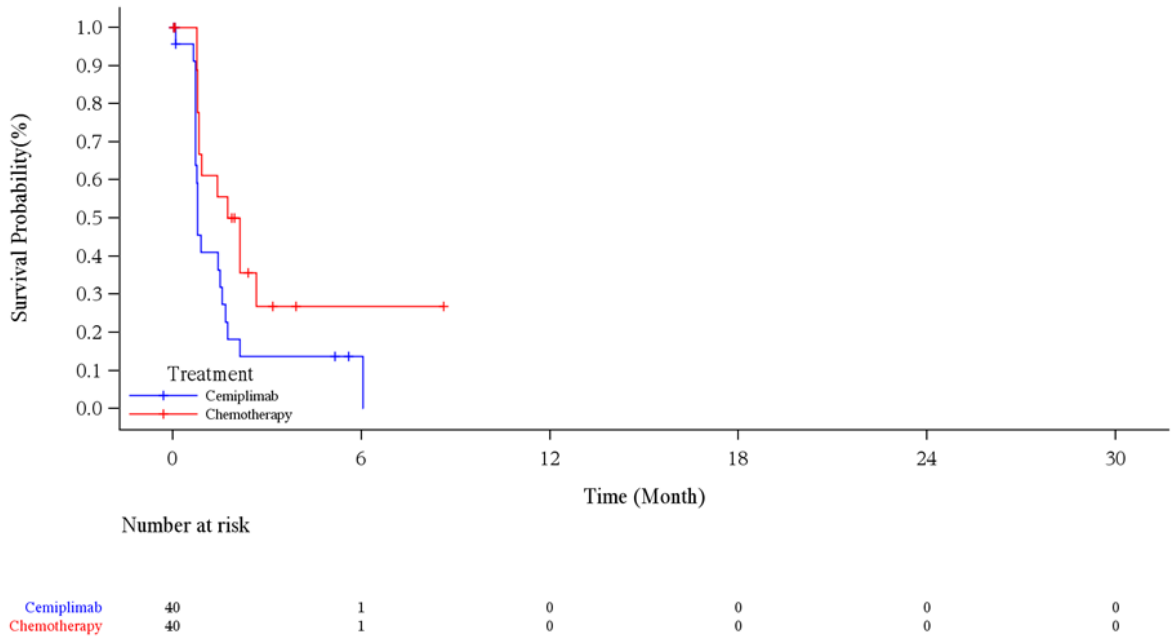


Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-167: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	91/248 (36,7)	1,48 [1,41; 2,14]	69/231 (29,9)	1,68 [1,41; 2,20]	1,111 [0,811; 1,522] 0,5117	0,3048
Weiblich	15/35 (42,9)	1,54 [1,35; 6,93]	19/49 (38,8)	1,51 [0,82; 2,83]	0,710 [0,353; 1,427] 0,3363	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	62/157 (39,5)	1,45 [0,82; 2,14]	45/147 (30,6)	1,41 [0,85; 1,87]	0,956 [0,647; 1,413] 0,8220	0,6429
≥ 65	44/126 (34,9)	1,58 [1,45; 2,83]	43/133 (32,3)	2,17 [1,51; 2,86]	1,126 [0,738; 1,718] 0,5828	
Abstammung						
Weiß	86/243 (35,4)	1,48 [1,41; 2,14]	76/240 (31,7)	1,54 [1,41; 2,14]	0,911 [0,666; 1,246] 0,5608	0,0589
Nicht weiß	20/40 (50,0)	1,54 [0,79; 2,37]	12/40 (30,0)	2,10 [0,79; NC]	1,824 [0,890; 3,739] 0,1009	
Geografische Region						
Europa	75/215 (34,9)	1,48 [1,41; 2,14]	67/216 (31,0)	1,58 [1,41; 2,17]	0,966 [0,691; 1,350] 0,8396	0,6061
Asien	14/31 (45,2)	1,54 [0,79; 2,73]	10/29 (34,5)	1,97 [0,79; NC]	1,385 [0,614; 3,128] 0,4328	
Rest der Welt	17/37 (45,9)	1,45 [0,76; 3,48]	11/35 (31,4)	2,04 [0,72; 3,25]	0,969 [0,451; 2,079] 0,9348	
ECOG-PS						
0	28/77 (36,4)	1,45 [0,76; 2,83]	22/75 (29,3)	1,64 [1,31; 2,83]	0,944 [0,536; 1,664] 0,8431	0,7883
1	78/2056 (37,9)	1,48 [1,41; 2,14]	66/205 (32,2)	1,58 [1,41; 2,17]	1,066 [0,766; 1,482] 0,7053	
Histologie						
Plattenepithel	52/122 (42,6)	1,48 [1,35; 1,71]	35/121 (28,9)	1,68 [1,45; 2,23]	1,229 [0,798; 1,893] 0,3495	0,3855
Nicht-Plattenepithel	54/161 (33,5)	1,54 [1,41; 2,43]	53/159 (33,3)	1,58 [0,95; 2,20]	0,919 [0,628; 1,345] 0,6628	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-167).

Tabelle 4-168: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	83/248 (33,5)	1,41 [0,85; 1,54]	55/231 (23,8)	1,45 [0,79; 1,64]	1,210 [0,860; 1,703] 0,2748	0,6001
Weiblich	9/35 (25,7)	0,89 [0,69; 2,07]	17/49 (34,7)	0,92 [0,79; 1,58]	1,060 [0,470; 2,390] 0,8883	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	48/157 (30,6)	1,18 [0,82; 2,07]	39/147 (26,5)	1,41 [0,82; 1,51]	1,119 [0,730; 1,715] 0,6059	0,9923
≥ 65	44/126 (34,9)	1,45 [0,82; 1,54]	33/133 (24,8)	1,41 [0,79; 2,10]	1,129 [0,718; 1,775] 0,5991	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	74/243 (30,5)	1,41 [0,85; 1,48]	60/240 (25,0)	1,23 [0,79; 1,45]	0,907 [0,644; 1,278] 0,5767	0,0163
Nicht weiß	18/40 (45,0)	1,17 [0,76; 2,10]	12/40 (30,0)	1,97 [0,79; NC]	2,284 [1,089; 4,789] 0,0288	
Geografische Region						
Europa	70/215 (32,6)	1,41 [0,82; 1,48]	50/216 (23,1)	1,41 [0,79; 1,48]	0,926 [0,643; 1,333] 0,6781	0,1275
Asien	14/31 (45,2)	1,48 [0,76; 2,17]	10/29 (34,5)	1,97 [0,79; NC]	2,057 [0,902; 4,691] 0,0862	
Rest der Welt	8/37 (21,6)	1,41 [0,72; 2,86]	12/35 (34,3)	0,92 [0,72; 2,43]	1,195 [0,477; 2,998] 0,7036	
ECOG-PS						
0	19/77 (24,7)	1,41 [0,76; 2,14]	21/75 (28,0)	1,51 [0,82; 2,10]	1,300 [0,697; 2,427] 0,4096	0,5409
1	73/206 (35,4)	1,41 [0,82; 1,51]	51/205 (24,9)	1,02 [0,79; 1,48]	1,068 [0,747; 1,528] 0,7180	
Histologie						
Plattenepithel	41/122 (33,6)	1,41 [0,76; 1,51]	22/121 (18,2)	1,68 [1,45; 2,83]	1,634 [0,968; 2,760] 0,0662	0,0635
Nicht-Plattenepithel	51/161 (31,7)	1,45 [0,89; 2,07]	50/159 (31,4)	0,82 [0,79; 1,41]	0,897 [0,606; 1,326] 0,5850	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Kognitive Funktion" des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Abstammung“ (p=0,0163). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Nicht weiß“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,122; 95 %-KI [0,823; 1,530]; vgl. Tabelle 4-57). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Weiß“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 % KI schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit den 95 % KI für die Subgruppenausprägung „Nicht weiß“. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-168).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Kognitive Funktion" des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Abstammung“ sind in Abbildung 4-217 und Abbildung 4-218 dargestellt.

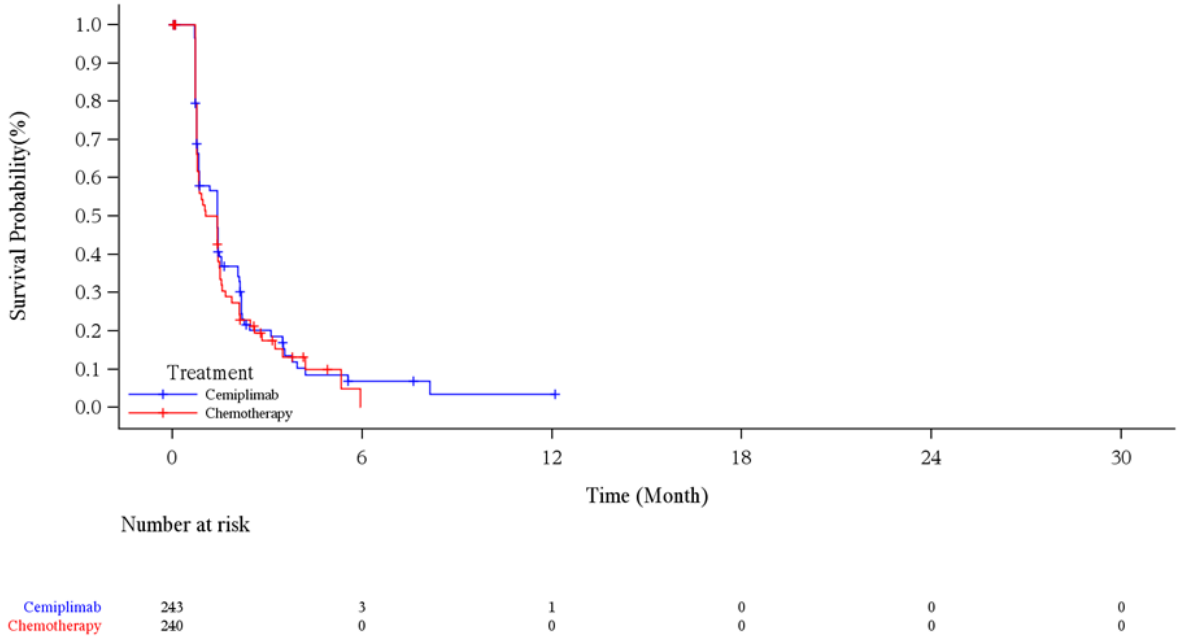


Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Kognitive Funktion“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

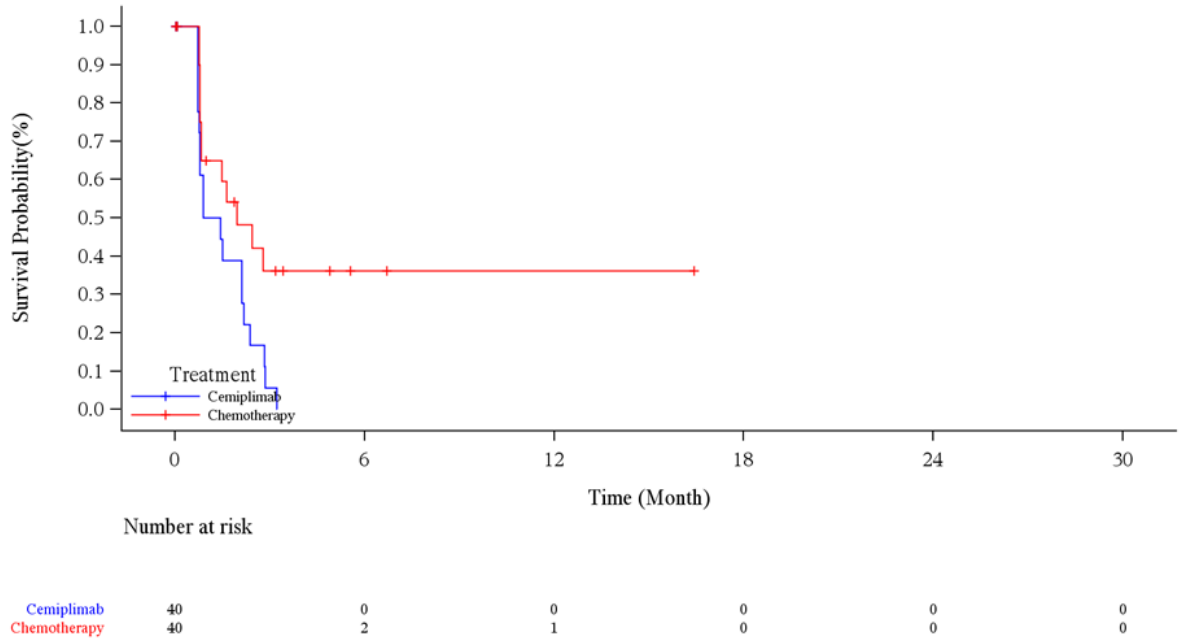


Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Kognitive Funktion“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-169: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	80/248 (32,3)	1,41 [0,79; 1,45]	56/231 (24,2)	1,68 [1,35; 2,46]	1,388 [0,983; 1960] 0,0628	0,1558
Weiblich	8/35 (22,9)	1,38 [0,72; NC]	12/49 (24,5)	0,87 [0,79; 2,46]	0,738 [0,287; 1,898] 0,5289	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	40/157 (25,5)	1,41 [0,79; 1,48]	32/147 (21,8)	1,58 [0,92; 2,76]	1,277 [0,797; 2,046] 0,3084	0,9269
≥ 65	48/126 (38,1)	1,41 [0,79; 1,51]	36/133 (27,1)	1,41 [0,85; 2,46]	1,306 [0,841, 2,027] 0,2342	
Abstammung						
Weiß	69/243 (28,4)	1,41 [0,82; 1,48]	55/240 (22,9)	1,41 [0,89; 2,33]	1,121 [0,783; 1,605] 0,5320	0,1657
Nicht weiß	19/40 (47,5)	0,80 [0,72; 1,68]	13/40 (32,5)	2,10 [0,95; NC]	1,897 [0,926; 3,888] 0,0803	
Geografische Region						
Europa	61/215 (28,4)	1,41 [0,82; 1,48]	48/216 (22,2)	1,58 [0,95; 2,46]	1,211 [0,825; 1,777] 0,3275	0,7044
Asien	13/31 (41,9)	1,41 [0,72; 1,68]	10/29 (34,5)	2,10 [0,92; NC]	1,602 [0,689; 3,725] 0,2740	
Rest der Welt	14/37 (37,8)	0,79 [0,72; 1,51]	10/35 (28,6)	0,82 [0,72; 1,41]	1,091 [0,469; 2,536] 0,8402	
ECOG-PS						
0	19/77 (24,7)	1,41 [0,76; 1,68]	17/75 (22,7)	2,46 [0,95; 2,92]	1,510 [0,775; 2,943] 0,2259	0,6894
1	69/206 (33,5)	1,41 [0,79; 1,45]	51/205 (24,9)	1,41 [0,92; 2,07]	1,233 [0,855; 1,777] 0,2619	
Histologie						
Plattenepithel	45/122 (36,9)	1,35 [0,76; 1,45]	32/121 (26,4)	1,35 [0,82; 2,10]	1,248 [0,785; 1,985] 0,3496	0,9535
Nicht-Plattenepithel	43/161 (26,7)	1,41 [0,82; 1,51]	36/159 (22,6)	1,58 [0,99; 2,73]	1,298 [0,832; 2,024] 0,2501	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-169).

Tabelle 4-170: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	130/248 (52,4)	2,14 [1,64; 2,76]	85/231 (36,8)	4,63 [2,83; NC]	1,426 [1,083; 1,878] 0,0115	0,6685
Weiblich	18/35 (51,4)	1,38 [0,79; 5,29]	21/49 (42,9)	2,69 [1,41; 3,68]	1,240 [0,657; 2,340] 0,5064	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	88/157 (56,1)	2,00 [1,45; 2,17]	52/147 (35,4)	4,63 [2,33; 7,98]	1,644 [1,163; 2,325] 0,0049	0,1533
≥ 65	60/126 (47,6)	2,79 [1,64; 5,55]	54/133 (40,6)	3,32 [2,10; NC]	1,135 [0,785; 1,642] 0,5014	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	127/243 (52,3)	2,10 [1,51; 2,43]	92/240 (38,3)	3,52 [2,69; NC]	1,391 [1,061; 1,823] 0,0168	0,9772
Nicht weiß	21/40 (52,2)	2,10 [0,79; NC]	14/40 (35,0)	3,48 [1,41; NC]	1,336 [0,676; 2,640] 0,4038	
Geografische Region						
Europa	113/215 (52,6)	2,14 [1,64; 2,79]	83/216 (38,4)	3,68 [2,53; 7,98]	1,348 [1,012; 1,794] 0,0409	0,6277
Asien	15/31 (48,4)	2,37 [0,89; NC]	11/29 (37,9)	NC [0,79; NC]	1,172 [0,538; 2,554] 0,6895	
Rest der Welt	20/37 (54,1)	1,18 [0,76; 3,06]	12/35 (34,3)	2,99 [1,58; NC]	1,860 [0,902; 3,835] 0,0926	
ECOG-PS						
0	41/77 (53,2)	2,00 [1,41; 2,79]	24/75 (32,0)	NC [2,83; NC]	2,003 [1,205; 3,332] 0,0074	0,1249
1	107/206 (51,9)	2,14 [1,51; 2,83]	82/205 (40,0)	2,83 [1,84; NC]	1,226 [0,918; 1,638] 0,1672	
Histologie						
Plattenepithel	63/122 (51,6)	2,14 [1,45; 2,79]	50/121 (41,3)	3,15 [1,58; NC]	1,205 [0,829; 1,751] 0,3290	0,2639
Nicht-Plattenepithel	85/161 (52,8)	2,10 [1,45; 2,83]	56/159 (35,2)	4,63 [2,50; NC]	1,561 [1,111; 2,192] 0,0102	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-170).

Tabelle 4-171: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	55/248 (22,2)	14,95 [9,89; NC]	31/231 (13,4)	NC [NC; NC]	1,440 [0,922; 2,250] 0,1090	0,6734
Weiblich	7/35 (20,0)	13,86 [2,89; 13,86]	7/49 (14,3)	NC [5,68; NC]	1,184 [0,414; 3,385] 0,7532	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	34/157 (21,7)	13,86 [7,66; NC]	23/147 (15,6)	NC [5,68; NC]	1,145 [0,663; 1,975] 0,6275	0,4494
≥ 65	28/126 (22,2)	14,95 [14,95; NC]	15/133 (11,3)	NC [NC; NC]	1,755 [0,937; 3,289] 0,0791	
Abstammung						
Weiß	46/243 (18,9)	14,95 [9,89; NC]	33/240 (13,8)	NC [NC; NC]	1,065 [0,672; 1,668] 0,7900	0,0171
Nicht weiß	16/40 (40,0)	2,73 [1,51; NC]	5/40 (12,5)	NC [NC; NC]	3,856 [1,411; 10,533] 0,0085	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geografische Region						
Europa	42/215 (19,5)	14,95 [9,89; NC]	27/216 (12,5)	NC [NC; NC]	1,164 [0,707; 1,917] 0,5510	0,0756
Asien	12/31 (38,7)	2,37 [1,02; NC]	4/29 (13,8)	NC [NC; NC]	4,173 [1,343; 12,963] 0,0135	
Rest der Welt	8/37 (21,6)	NC [2,14; NC]	7/35 (20,0)	NC [2,14; NC]	1,064 [0,386; 2,936] 0,9041	
ECOG-PS						
0	10/77 (13,0)	NC [7,66; NC]	7/75 (9,3)	NC [NC; NC]	1,165 [0,432; 3,140] 0,7628	0,7116
1	52/206 (25,2)	13,86 [9,89; NC]	31/205 (15,1)	NC [NC; NC]	1,454 [0,928; 2,278] 0,1022	
Histologie						
Plattenepithel	25/122 (20,5)	NC [NC; NC]	12/121 (9,9)	NC [NC; NC]	1,872 [0,934; 3,753] 0,0774	0,4160
Nicht-Plattenepithel	37/161 (23,0)	13,86 [7,66; NC]	26/159 (16,4)	NC [5,68; NC]	1,209 [0,729; 2,005] 0,4614	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Physische Funktion" des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Abstammung“ (p=0,0171). Der

Effektschätzer in beiden Subgruppenausprägungen ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,418; 95 %-KI [0,943; 2,131]; vgl. Tabelle 4-58). Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-171).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Physische Funktion" des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Abstammung“ sind in Abbildung 4-219 und Abbildung 4-220 dargestellt.

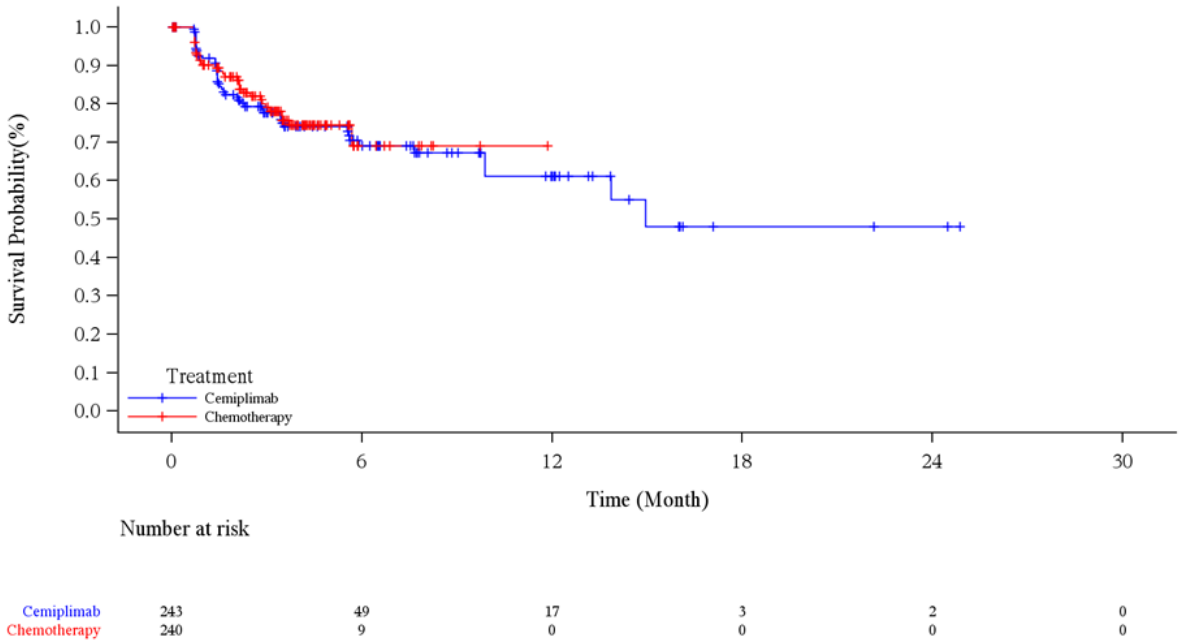


Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

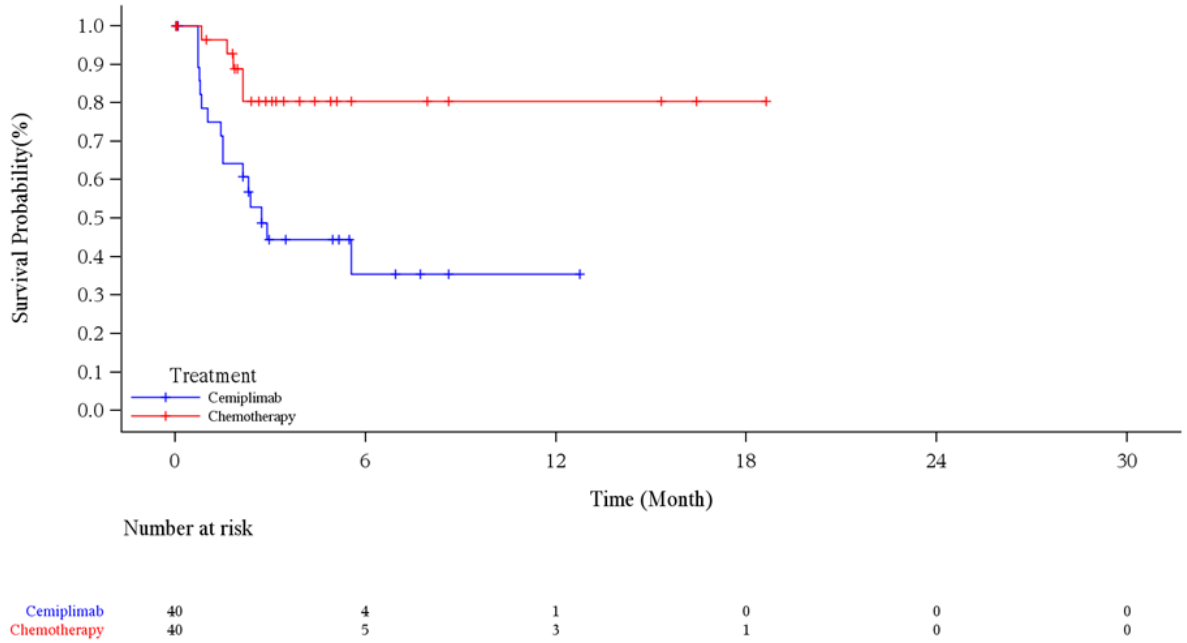


Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-172: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	52/248 (21,0)	8,02 [4,17; NC]	35/231 (15,2)	NC [3,98; NC]	1,193 [0,769; 1,850] 0,4311	0,1382
Weiblich	7/35 (20,0)	NC [2,83; NC]	14/49 (28,6)	3,48 [2,17; 10,74]	0,507 [0,201; 1,279] 0,1502	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	36/157 (22,9)	8,02 [2,89; 13,90]	27/147 (18,4)	7,82 [3,52; NC]	1,010 [0,599; 1,701] 0,9705	0,8719
≥ 65	23/126 (18,3)	NC [3,52; NC]	22/133 (16,5)	10,74 [3,48; 10,74]	0,982 [0,544; 1,773] 0,9526	
Abstammung						
Weiß	45/243 (18,5)	12,29 [5,68; NC]	45/240 (18,8)	7,82 [3,55; 10,74]	0,815 [0,531; 1,251] 0,3495	0,0223
Nicht weiß	14/40 (35,0)	2,20 [0,79; NC]	4/40 (10,0)	NC [2,66; NC]	3,217 [1,054; 9,816] 0,0401	
Geografische Region						
Europa	41/215 (19,1)	12,29 [5,62; NC]	36/216 (16,7)	NC [3,55; NC]	0,983 [0,618; 1,564] 0,9433	0,5744
Asien	10/31 (32,3)	2,20 [0,89; NC]	4/29 (13,8)	NC [0,92; NC]	1,704 [0,531; 5,468] 0,3702	
Rest der Welt	8/37 (21,6)	NC [2,83; NC]	9/35 (25,7)	7,82 [1,38; 10,74]	0,871 [0,332; 2,284] 0,7786	
ECOG-PS						
0	9/77 (11,7)	NC [4,17; NC]	12/75 (16,0)	10,74 [2,76; 10,74]	0,578 [0,238; 1,403] 0,2257	0,1953
1	50/206 (24,3)	5,68 [3,22; 13,90]	37/205 (18,0)	7,82 [3,55; NC]	1,151 [0,744; 1,779] 0,5284	
Histologie						
Plattenepithel	27/122 (22,1)	9,23 [5,68; NC]	20/121 (16,5)	NC [3,06; NC]	0,880 [0,482; 1,607] 0,6766	0,4637
Nicht-Plattenepithel	32/161 (19,9)	5,62 [2,79; NC]	29/159 (18,2)	7,82 [3,52; 10,74]	1,120 [0,668; 1,877] 0,6669	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Rollenfunktion" des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Abstammung“ (p=0,0223). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Nicht weiß“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,012; 95 %-KI [0,684; 1,498]; vgl. Tabelle 4-58). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Weiß“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 % KI schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit den 95 % KI für die Subgruppenausprägung „Nicht weiß“. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-172).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Rollenfunktion" des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Abstammung“ sind in Abbildung 4-221 und Abbildung 4-222 dargestellt.

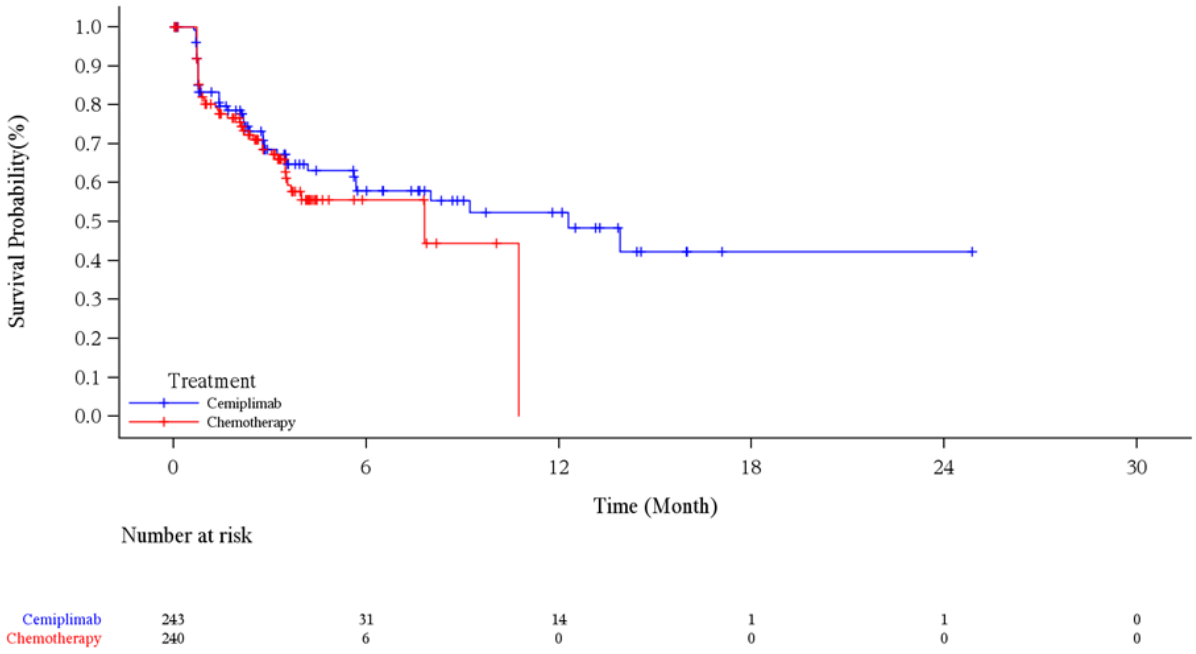


Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

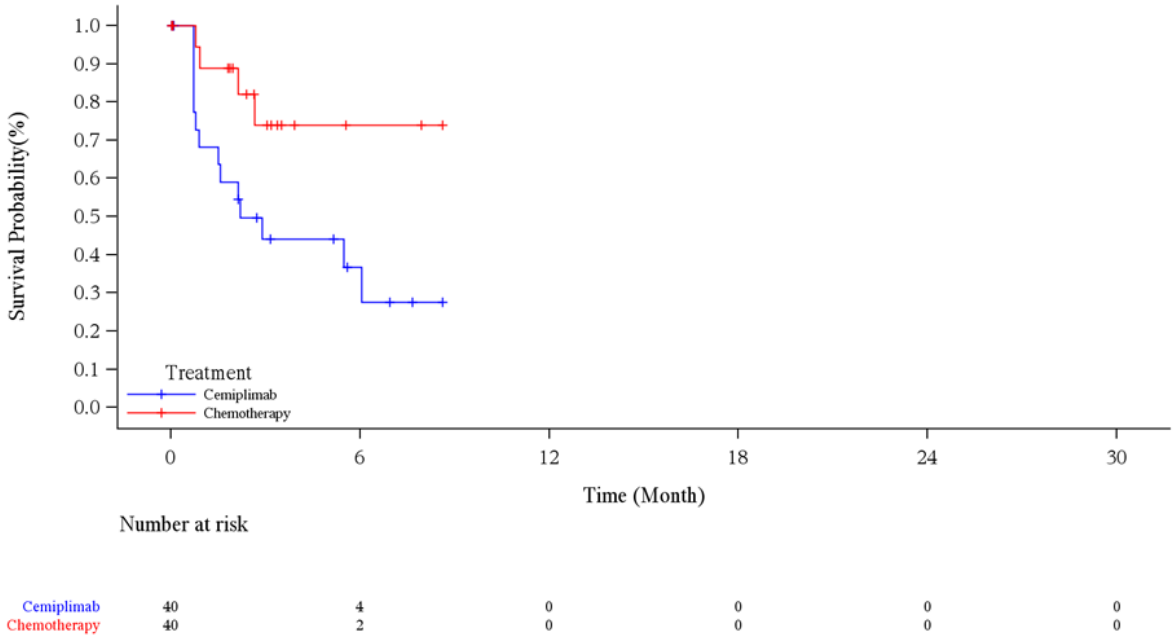


Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-173: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	54/248 (21,8)	6,05 [3,52; NC]	33/231 (14,3)	NC [NC; NC]	1,283 [0,827; 1,990] 0,2658	0,1779
Weiblich	8/35 (22,9)	NC [1,41; NC]	12/49 (24,5)	7,82 [2,33; 8,28]	0,655 [0,262; 1,634] 0,3640	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	37/157 (23,6)	6,05 [2,83; NC]	20/147 (13,6)	7,82 [7,82; 8,28]	1,272 [0,729; 2,219] 0,3968	0,4947
≥ 65	25/126 (19,8)	11,99 [2,83; NC]	25/133 (18,8)	NC [3,38; NC]	1,006 [0,574; 1,761] 0,9841	
Abstammung						
Weiß	50/243 (20,6)	11,99 [5,29; NC]	42/240 (17,5)	7,82 [3,52; NC]	0,922 [0,606; 1,403] 0,7043	0,0198
Nicht weiß	12/40 (30,0)	5,85 [2,14; NC]	3/40 (7,5)	NC [NC; NC]	4,087 [1,148; 14,546] 0,0298	
Geografische Region						
Europa	42/215 (19,5)	12,42 [3,52; NC]	33/216 (15,3)	8,28 [3,75; NC]	1,090 [0,685; 1,735] 0,7161	0,1108
Asien	10/31 (32,3)	5,85 [0,89; 7,66]	3/29 (10,3)	NC [NC; NC]	3,196 [0,871; 11,729] 0,0799	
Rest der Welt	10/37 (27,0)	5,59 [1,48; NC]	9/35 (25,7)	3,25 [0,72; NC]	0,710 [0,288; 1,750] 0,4568	
ECOG-PS						
0	17/77 (22,1)	6,05 [2,10; NC]	10/75 (13,3)	NC [2,83; NC]	1,201 [0,545; 2,646] 0,6502	0,9876
1	45/206 (21,8)	7,66 [3,52; NC]	35/205 (17,1)	8,28 [7,82; NC]	1,111 [0,710; 1,741] 0,6441	
Histologie						
Plattenepithel	30/122 (24,6)	7,66 [2,83; NC]	17/121 (14,0)	NC [NC; NC]	1,153 [0,621; 2,140] 0,6522	0,8128
Nicht-Plattenepithel	32/161 (19,9)	5,59 [2,73; NC]	28/159 (17,6)	7,82 [3,61; NC]	1,118 [0,672; 1,859] 0,6677	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Emotionale Funktion" des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Abstammung“ (p=0,0198). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Nicht weiß“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,137; 95 %-KI [0,768; 1,684]; vgl. Tabelle 4-58). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Weiß“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 % KI schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit den 95 % KI für die Subgruppenausprägung „Nicht weiß“. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-173).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Emotionale Funktion" des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Abstammung“ sind in Abbildung 4-223 und Abbildung 4-224 dargestellt.

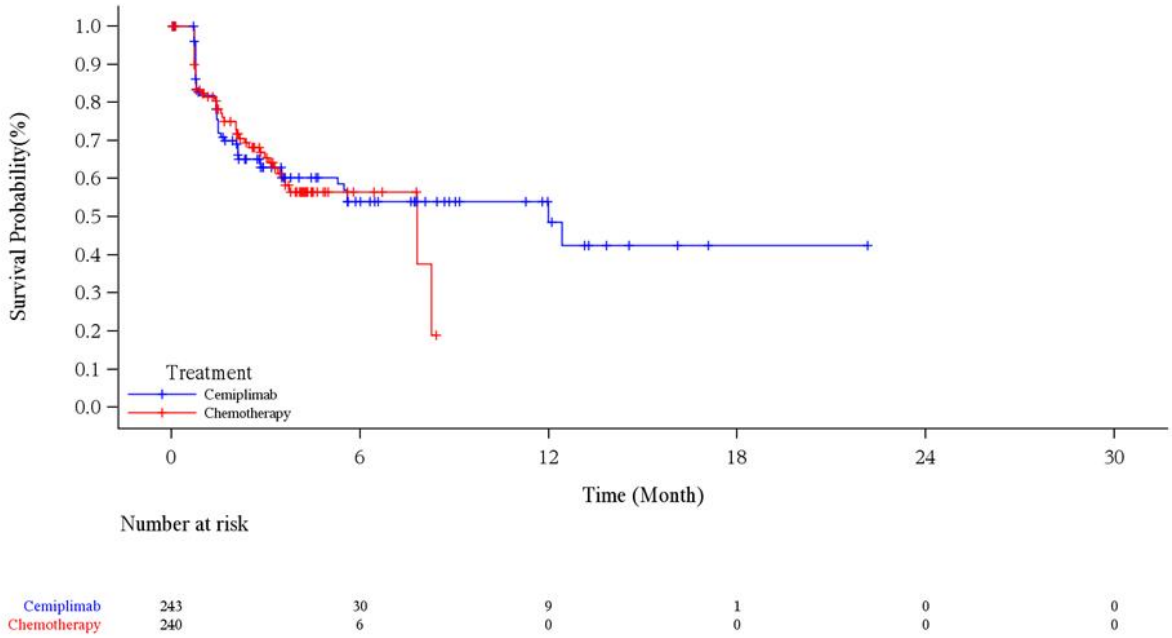


Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

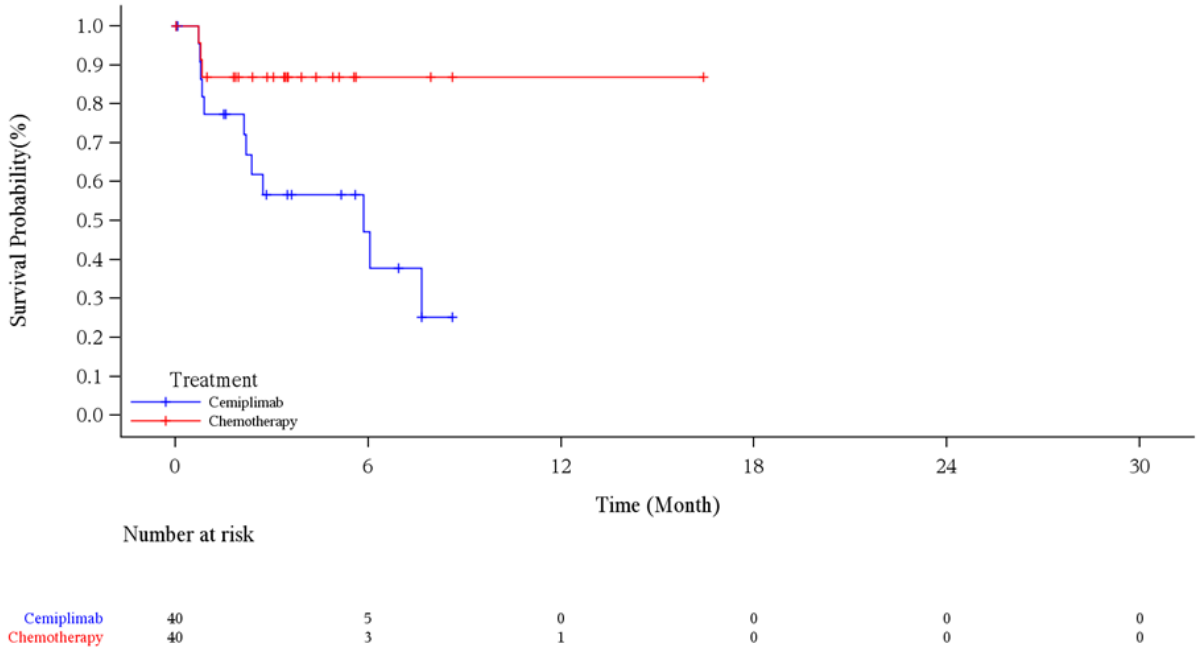


Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-174: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	46/248 (18,5)	3,75 [2,17; 20,04]	22/231 (9,5)	6,11 [4,07; NC]	1,548 [0,926; 2,589] 0,0956	0,0596
Weiblich	5/35 (14,3)	NC [1,45; NC]	13/49 (26,5)	3,06 [0,82; 10,74]	0,543 [0,193; 1,526] 0,2466	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	29/157 (18,5)	3,12 [2,17; 20,04]	20/147 (13,6)	5,95 [1,51; NC]	1,047 [0,582; 1,884] 0,8778	0,5705
≥ 65	22/126 (17,5)	7,66 [2,10; NC]	15/133 (11,3)	10,74 [4,07; NC]	1,369 [0,707; 2,650] 0,3514	
Abstammung						
Weiß	39/243 (16,0)	5,55 [2,20; 20,04]	31/240 (12,9)	5,95 [3,06; 10,74]	0,920 [0,567; 1,490] 0,7335	0,0315
Nicht weiß	12/40 (30,0)	2,86 [1,51; 7,66]	4/40 (10,0)	NC [NC; NC]	3,482 [1,122; 10,808] 0,0309	
Geografische Region						
Europa	38/215 (17,7)	3,94 [2,17; 20,04]	24/216 (11,1)	5,95 [2,96; NC]	1,078 [0,641; 1,813] 0,7766	0,1634
Asien	9/31 (29,0)	2,86 [0,89; NC]	3/29 (10,3)	NC [NC; NC]	3,534 [0,953; 13,108] 0,0591	
Rest der Welt	4/37 (10,8)	6,34 [2,86; 6,34]	8/35 (22,9)	6,11 [0,76; NC]	1,011 [0,292; 3,503] 0,9861	
ECOG-PS						
0	10/77 (13,0)	5,55 [1,41; NC]	12/75 (16,0)	6,11 [2,46; 10,74]	1,038 [0,446; 2,413] 0,9316	0,7521
1	41/206 (19,9)	3,48 [2,17; 20,04]	23/205 (11,2)	5,95 [3,48; NC]	1,293 [0,772; 2,166] 0,3285	
Histologie						
Plattenepithel	24/122 (19,7)	3,48 [2,07; NC]	8/121 (6,6)	NC [NC; NC]	2,344 [1,042; 5,276] 0,0395	0,0527
Nicht-Plattenepithel	27/161 (16,8)	5,55 [2,10; 20,04]	27/159 (17,0)	4,07 [2,46; NC]	0,870 [0,506; 1,496] 0,6144	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Kognitive Funktion" des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Abstammung“ (p=0,0315). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Nicht weiß“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,220; 95 %-KI [0,788; 1,889]; vgl. Tabelle 4-58). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Weiß“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 % KI schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit den 95 % KI für die Subgruppenausprägung „Nicht weiß“. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-174).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Kognitive Funktion" des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Abstammung“ sind in Abbildung 4-225 und Abbildung 4-226 dargestellt.

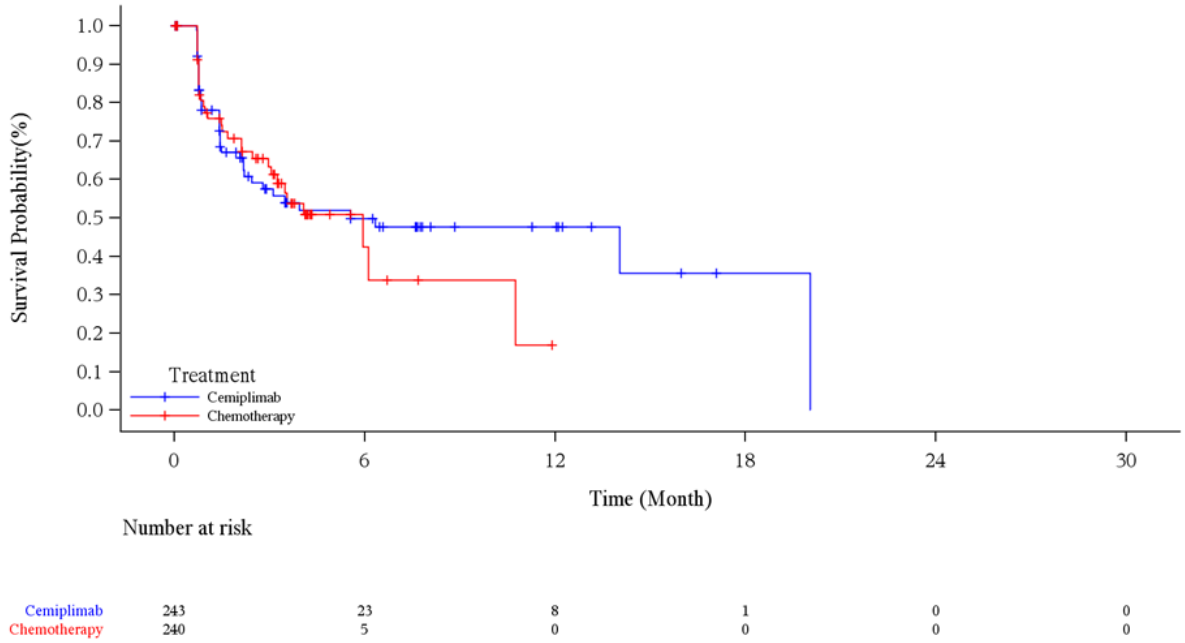


Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Kognitive Funktion“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

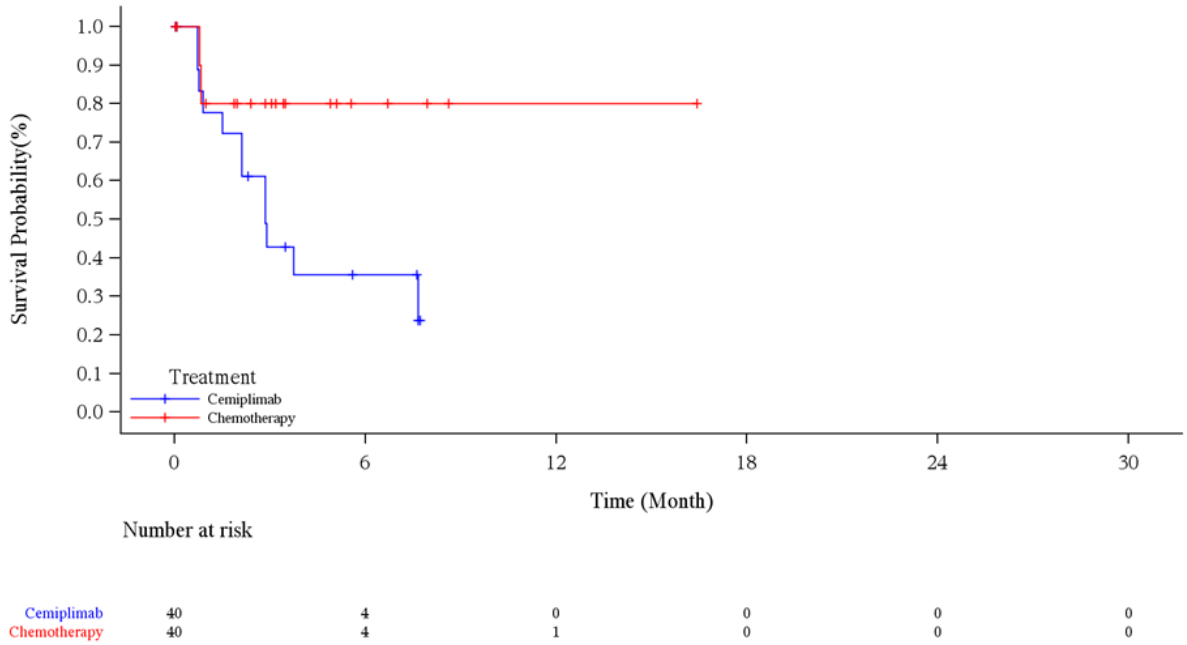


Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Kognitive Funktion“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: (Regeneron 2021c)

Tabelle 4-175: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	43/248 (17,3)	9,72 [2,86; 12,42]	30/231 (13,0)	4,67 [4,14; 13,24]	1,012 [0,630; 1,626] 0,9602	0,3281
Weiblich	5/35 (14,3)	7,95 [0,72; NC]	8/49 (16,3)	3,32 [0,92; NC]	0,577 [0,184; 1,802] 0,3436	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	22/157 (14,0)	11,83 [2,89; NC]	19/147 (12,9)	5,78 [2,14; 5,78]	0,843 [0,442; 1,605] 0,6028	0,6191
≥ 65	26/126 (20,6)	7,95 [2,83; NC]	19/133 (14,3)	4,67 [3,48; 13,24]	1,017 [0,560; 1,848] 0,9559	
Abstammung						
Weiß	38/243 (15,6)	8,15 [2,83; 12,42]	32/240 (13,3)	4,40 [2,46; NC]	0,797 [0,489; 1,297] 0,3606	0,1701
Nicht weiß	10/40 (25,0)	9,72 [2,79; 9,72]	6/40 (15,0)	13,24 [3,48; 13,24]	1,883 [0,641; 5,532] 0,2499	
Geografische Region						
Europa	34/215 (15,8)	8,15 [2,83; NC]	27/216 (12,5)	4,40 [3,55; NC]	0,858 [0,505; 1,458] 0,5708	0,8827
Asien	5/31 (16,1)	9,72 [5,49; 9,72]	5/29 (17,2)	13,24 [1,84; 13,24]	1,158 [0,307; 4,375] 0,8282	
Rest der Welt	9/37 (24,3)	2,86 [0,76; NC]	6/35 (17,1)	3,48 [0,72; NC]	1,051 [0,373; 2,964] 0,9254	
ECOG-PS						
0	7/77 (9,1)	NC [2,83; NC]	7/75 (9,3)	NC [3,48; NC]	0,909 [0,318; 2,599] 0,8586	0,9244
1	41/206 (19,9)	7,95 [2,83; 11,99]	31/205 (15,1)	4,40 [2,14; 13,24]	0,912 [0,566; 1,471] 0,7059	
Histologie						
Plattenepithel	25/122 (20,5)	7,95 [2,83; 12,42]	16/121 (13,2)	4,67 [2,14; NC]	1,004 [0,522; 1,933] 0,9905	0,6236
Nicht-Plattenepithel	23/161 (14,3)	8,15 [2,89; NC]	22/159 (13,8)	5,78 [2,46; 13,24]	0,853 [0,473; 1,538] 0,5964	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*) Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-175).

Tabelle 4-176: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	62/248 (25,0)	NC [NC; NC]	35/231 (15,2)	NC [7,98; NC]	1,467 [0,963; 2,234] 0,0743	0,0598
Weiblich	8/35 (22,9)	NC [2,89; NC]	15/49 (30,6)	NC [2,53; NC]	0,653 [0,276; 1,542] 0,3307	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	45/157 (28,7)	NC [8,02; NC]	27/147 (18,4)	7,98 [7,98; NC]	1,287 [0,791; 2,097] 0,3099	0,6070
≥ 65	25/126 (19,8)	NC [NC; NC]	23/133 (17,3)	NC [NC; NC]	1,102 [0,624; 1,947] 0,7378	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	55/243 (22,6)	NC [NC; NC]	47/240 (19,6)	7,98 [7,98; NC]	0,993 [0,667; 1,478] 0,9729	0,0136
Nicht weiß	15/40 (37,5)	9,69 [2,37; NC]	3/40 (7,5)	NC [NC; NC]	5,300 [1,531; 18,353] 0,0085	
Geografische Region						
Europa	45/215 (20,9)	NC [NC; NC]	39/216 (18,1)	7,98 [7,98; NC]	0,950 [0,612; 1,477] 0,8208	0,0521
Asien	12/31 (38,7)	9,69 [2,10; NC]	2/29 (6,9)	NC [NC; NC]	6,678 [1,490; 29,931] 0,0131	
Rest der Welt	13/37 (35,1)	2,89 [0,89; NC]	9/35 (25,7)	3,88 [2,83; NC]	1,302 [0,553; 3,069] 0,5457	
ECOG-PS						
0	18/77 (23,4)	NC [NC; NC]	13/75 (17,3)	NC [NC; NC]	1,404 [0,686; 2,870] 0,3530	0,9029
1	52/206 (25,2)	NC [9,69; NC]	37/205 (18,0)	NC [7,98; NC]	1,190 [0,776; 1,825] 0,4261	
Histologie						
Plattenepithel	32/122 (26,2)	NC [7,82; NC]	25/121 (20,7)	NC [NC; NC]	1,018 [0,592; 1,750] 0,9483	0,4798
Nicht-Plattenepithel	38/161 (23,6)	NC [NC; NC]	25/159 (15,7)	NC [7,98; NC]	1,412 [0,849; 2,349] 0,1835	

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Abstammung“ (p=0,0136). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Nicht weiß“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 1,220; 95 %-KI [0,843; 1,765]; vgl. Tabelle 4-58). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Weiß“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 % KI schließt jedoch die 1 mit ein. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-176).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Abstammung“ sind in Abbildung 4-227 und Abbildung 4-228 dargestellt.

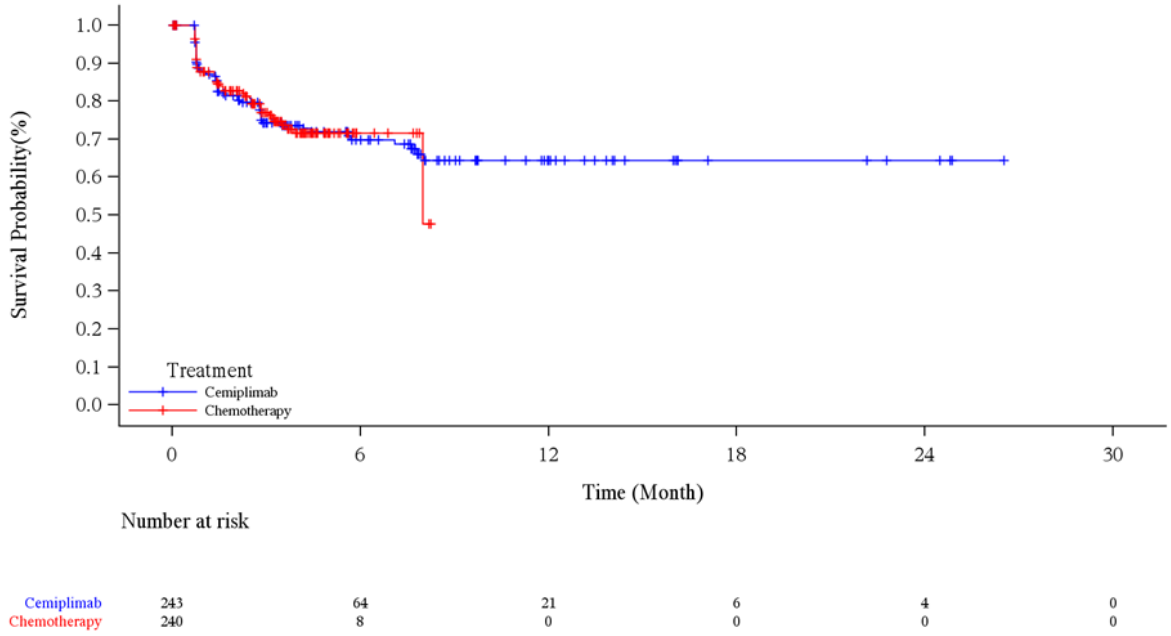


Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“, Subgruppe Abstammung: Weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

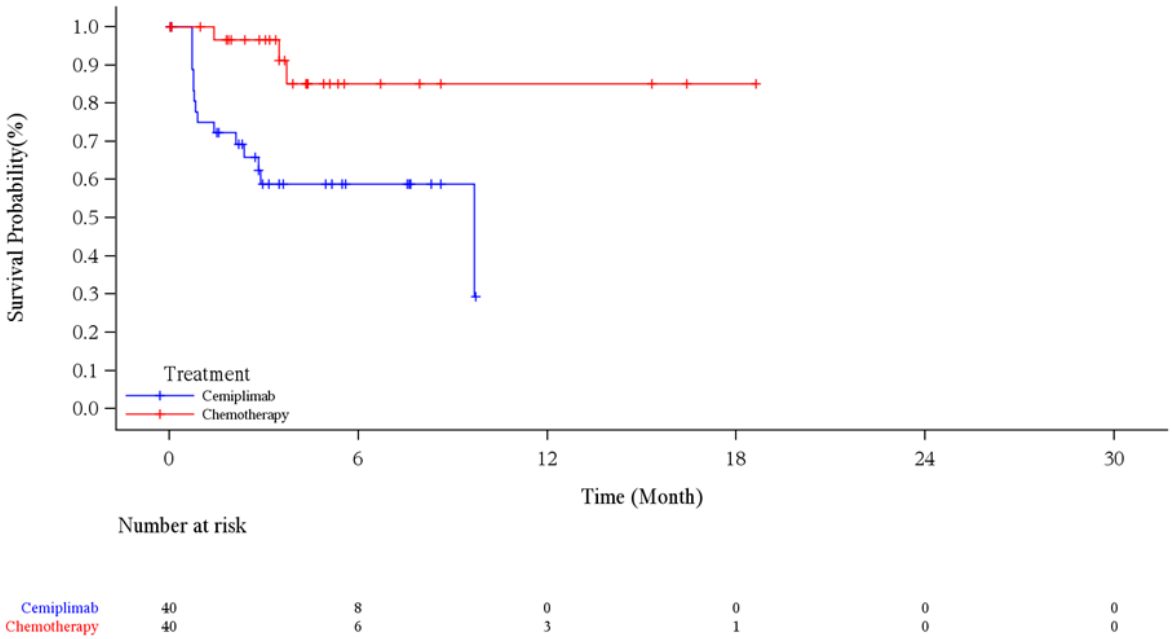


Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“, Subgruppe Abstammung: Nicht weiß, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-1) – Datenschnitt 01. März 2020

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2021c)

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen – RCT

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Nebenwirkungen der Studie R2810-ONC-1624 für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, SUE, schwere UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, tabellarisch und, sofern zutreffend, grafisch dargestellt. Der Zusatznutzen wird aufgrund der unterschiedlich langen Gesamtbeobachtungszeiten und der damit einhergehenden Verzerrung der Inzidenz-Effektmaße ausschließlich auf Basis des Time-to-first-Event-Analysen mittel HR und 95 %-KI hergeleitet.

Tabelle 4-177: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	275/312 (88,1)	0,89 [0,72; 1,31]	270/286 (94,4)	0,26 [0,26; 0,36]	0,503 [0,423; 0,599] < 0,0001	0,4061
Weiblich	38/43 (88,4)	0,62 [0,16; 0,79]	52/56 (92,9)	0,20 [0,13; 0,36]	0,672 [0,437; 1,033] 0,0701	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	173/199 (86,9)	0,99 [0,72; 1,41]	174/185 (94,1)	0,26 [0,20; 0,36]	0,485 [0,389; 0,603] < 0,0001	0,2874
≥ 65	140/156 (89,7)	0,72 [0,69; 1,12]	148/157 [94,3)	0,26 [0,26; 0,39]	0,568 [0,449; 0,720] < 0,0001	
Abstammung						
Weiß	267/307 (87,0)	1,08 [0,76; 1,41]	277/295 (93,9)	0,26 [0,26; 0,36]	0,496 [0,417; 0,590] < 0,0001	0,2208
Nicht weiß	46/48 (95,8)	0,39 [0,23; 0,53]	45/47 (95,7)	0,16 [0,10; 0,30]	0,703 [0,462; 1,070] 0,0999	
Geografische Region						
Europa	237/274 (86,5)	1,28 [0,82; 1,45]	252/268 (94,0)	0,30 [0,26; 0,46]	0,470 [0,391; 0,564] < 0,0001	0,1672
Asien	37/39 (94,9)	0,30 [0,13; 0,53]	37/37 (100,0)	0,23 [0,10; 0,33]	0,678 [0,430; 1,097] 0,1156	
Rest der Welt	39/42 (92,9)	0,56 [0,33; 0,72]	33/37 (89,2)	0,20 [0,10; 0,36]	0,759 [0,475; 1,211] 0,2469	
ECOG-PS						
0	82/96 (85,4)	1,28 [0,72; 1,84]	88/92 (95,7)	0,20 [0,13; 0,49]	0,473 [0,347; 0,647] <0,0001	0,5230
1	231/259 (89,2)	0,76 [0,72; 1,15]	234/250 (93,6)	0,26 [0,26; 0,36]	0,537 [0,445; 0,648] < 0,0001	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Histologie						
Plattenepithel	138/158 (87,3)	1,28 [0,76; 1,45]	136/146 (93,2)	0,30 [0,26; 0,49]	0,456 [0,356; 0,584] < 0,0001	0,2340
Nicht-Plattenepithel	175/197 (88,8)	0,72 [0,69; 0,89]	186/196 (94,9)	0,26 [0,20; 0,33]	0,574 [0,464; 0,709] < 0,0001	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-177).

Tabelle 4-178: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	88/312) (28,2)	23,16 [20,17; NC]	80/286 (28,0)	16,72 [8,38; 16,72]	0,741 [0,539; 1,018] 0,0645	0,6539
Weiblich	12/43 (27,9)	NC [9,66; NC]	14/56 (25,0)	NC [7,75; NC]	0,916 [0,417; 2,012] 0,8263	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	53/199 (26,6)	23,16 [20,50; NC]	52/185 (28,1)	NC [8,28; NC	0,669 [0,447; 1,001] 0,0507	0,2178
≥ 65	47/156 (30,1)	18,50 [14,32; NC]	42/157 (26,8)	16,72 [NC; NC]	0,898 [0,585; 1,379] 0,6231	
Abstammung						
Weiß	83/307 (27,0)	23,16 [20,17; NC]	72/295 (24,4)	NC [NC; NC]	0,822 [0,590; 1,145] 0,2462	0,2720
Nicht weiß	17/48 (35,4)	NC [9,95; NC]	22/47 (46,8)	8,34 [1,94; NC]	0,579 [0,305; 1,102] 0,0963	
Geografische Region						
Europa	73/274 (26,6)	23,16 [20,17; NC]	64/268 (23,9)	NC [NC; NC]	0,794 [0,557; 1,131] 0,2006	0,6423
Asien	12/39 (30,8)	NC [16,99; NC]	16/37 (43,2)	16,72 [3,58; NC]	0,591 [0,277; 1,262] 0,1744	
Rest der Welt	15/42 (35,7)	NC [4,83; NC]	14/37 (37,8)	7,75 [5,72; NC]	0,822 [0,394; 1,715] 0,6015	
ECOG-PS						
0	23/96 (24,0)	NC [20,50; NC]	28/92 (30,4)	NC [8,28; NC]	0,580 [0,328; 1,027] 0,0618	0,2965
1	77/259 (29,7)	23,16 [18,50; NC]	66/250 (26,4)	16,72 [16,72; NC]	0,854 [0,606; 1,203] 0,3669	
Histologie						
Plattenepithel	39/158 (24,7)	23,16 [18,50; NC]	32/146 (21,9)	NC [NC; NC]	0,743 [0,448; 1,233] 0,2502	0,9624
Nicht-Plattenepithel	61/197 (31,0)	26,61 [20,17; NC]	62/196 (31,6)	16,72 [8,38; NC]	0,802 [0,559; 1,152] 0,2334	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HR: Hazard Ratio: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-178).

Tabelle 4-179: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	116/312 (37,2)	22,51 [12,75; NC]	133/286 (46,5)	7,59 [3,91; NC]	0,537 [0,413; 0,697] < 0,0001	0,5879
Weiblich	16/43 (37,2)	NC [4,86; NC]	33/56 (58,9)	5,42 [2,43; 7,85]	0,490 [0,269; 0,894] 0,0201	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	70/199 (35,2)	23,16 [20,17; NC]	83/185 (44,9)	7,59 [4,30; NC]	0,548 [0,394; 0,763] 0,0004	0,9282
≥ 65	62/156 (39,7)	14,32 [8,48; NC]	83/157 (52,9)	4,17 [2,69; 8,41]	0,504 [0,359; 0,709] < 0,0001	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	107/307 (34,9)	22,51 [20,17; NC]	136/295 (46,1)	7,69 [4,11; NC]	0,521 [0,400; 0,678] < 0,0001	0,8107
Nicht weiß	25/48 (52,1)	9,69 [4,30, NC]	30/47 (63,8)	2,83 [1,38; 7,59]	0,544 [0,315; 0,938] 0,0284	
Geografische Region						
Europa	95/274 (34,7)	22,51 [14,32; NC]	122/268 (45,5)	8,38 [4,07; NC]	0,509 [0,385; 0,674] < 0,0001	0,9654
Asien	18/39 (46,2)	16,99 [3,68; NC]	22/37 (59,5)	3,02 [1,31; 9,40]	0,575 [0,306; 1,081] 0,0857	
Rest der Welt	19/42 (45,2)	12,75 [4,14; NC]	22/37 (59,5)	5,55 [1,41; 7,85]	0,572 [0,303; 1,080] 0,0850	
ECOG-PS						
0	27/96 (28,1)	NC [NC; NC]	46/92 (50,0)	7,69 [2,69; NC]	0,391 [0,241; 0,633] 0,0001	0,1168
1	105/259 (40,5)	20,17 [11,70; NC]	120/250 (48,0)	7,10 [3,48; 8,41]	0,586 [0,447; 0,770] 0,0001	
Histologie						
Plattenepithel	53/158 (33,5)	22,51 [16,99; NC]	66/146 (45,2)	NC [3,42; NC]	0,452 [0,306; 0,667] < 0,0001	0,4417
Nicht-Plattenepithel	79/197 (40,1)	20,17 [9,69; NC]	100/196 (51,0)	5,55 [2,96; 8,38]	0,584 [0,432; 0,790] 0,0005	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (not calculated / not calculable); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3, zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-179).

Tabelle 4-180: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	20/312 (6,4)	NC [NC; NC]	13/286 (4,5)	NC [NC; NC]	0,974 [0,464; 2,046] 0,9452	0,3675
Weiblich	3/43 (7,0)	NC [NC; NC]	1/56 (1,8)	NC [NC; NC]	2,819 [0,285; 27,850] 0,3752	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	10/199 (5,0)	NC [NC; NC]	4/185 (2,2)	NC [NC; NC]	1,155 [0,330; 4,048] 0,8214	0,5892
≥ 65	13/156 (8,3)	NC [20,50; NC]	10/157 (6,4)	NC [NC; NC]	1,097 [0,471; 2,556] 0,8305	
Abstammung						
Weiß	19/307 (6,2)	NC [NC; NC]	11/295 (3,7)	NC [NC; NC]	1,200 [0,551; 2,613] 0,6468	0,8557
Nicht weiß	4/48 (8,3)	NC [20,50; NC]	3/47 (6,4)	NC [9,40; NC]	0,884 [0,190; 4,114] 0,8748	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geografische Region						
Europa	14/274 (5,1)	NC [NC; NC]	11/268 (4,1)	NC [NC; NC]	0,774 [0,329; 1,821] 0,5575	0,9898
Asien	3/39 (7,7)	NC [20,50; NC]	3/37 (8,1)	NC [9,40; NC]	0,623 [0,119; 3,258] 0,5749	
Rest der Welt	6/42 (14,3)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	
ECOG-PS						
0	2/96 (2,1)	NC [NC; NC]	5/92 (5,4)	NC [NC; NC]	0,281 [0,052; 1,520] 0,1407	0,0622
1	21/259 (8,1)	NC [23,16; NC]	9/250 (3,6)	NC [NC; NC]	1,562 [0,691; 3,533] 0,2841	
Histologie						
Plattenepithel	10/158 (6,3)	NC [22,51; NC]	7/146 (4,8)	NC [NC; NC]	0,746 [0,252; 2,206] 0,5965	0,4757
Nicht-Plattenepithel	13/197 (6,6)	NC [NC; NC]	7/196 (3,6)	NC [NC; NC]	1,450 [0,563; 3,721] 0,4399	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
d: HR und p-Wert nicht interpretierbar
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*);
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021d)

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-180).

Tabelle 4-181: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse (Immunreaktionen ≥ Grad 3) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	21/312 (6,7)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	0,9998
Weiblich	6/43) (14,0)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	12/199 (6,0)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	0,9998
≥ 65	15/156 (9,6)	NC [20,50; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	
Abstammung						
Weiß	22/307 (7,2)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	0,9999
Nicht weiß	5/48 (10,4)	NC [20,50; NC]	0	NC [9,40; NC]	NC[d]	
Geografische Region						
Europa	19/274 (6,9)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	1,0000
Asien	3/39 (7,7)	NC [20,50; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	
Rest der Welt	5/42 (11,9)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	
ECOG-PS						
0	7/96 (7,3)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	1,0000
1	20/259 (7,7)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	
Histologie						
Plattenepithel	10/158 (6,3)	NC [22,51; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	0,9999
Nicht-Plattenepithel	17/197 (8,6)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren d: HR und p-Wert nicht interpretierbar CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: (Regeneron 2021d)						

Zum Datenschnitt 01. März 2020 ergaben sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse (Immunreaktionen ≥ Grad 3) zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen (Tabelle 4-181).

Tabelle 4-182: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse (infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Geschlecht						
Männlich	11/312 (3,5)	NC [NC; NC]	2/286 (0,7)	NC [NC; NC]	5,149 [1,141; 23,226] 0,0330	0,9923
Weiblich	4/43 (9,3)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	8/199 (4,0)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	0,9883
≥ 65	7/156 (4,5)	NC [NC; NC]	2/157 (1,3)	NC [NC; NC]	3,584 [0,745; 17,253] 0,1114	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
Abstammung						
Weiß	9/307 (2,9)	NC [NC; NC]	1/295 (0,3)	NC [NC; NC]	8,854 [1,122; 69,887] 0,0385	0,8009
Nicht weiß	6/48 (12,5)	NC [NC; NC]	1/47 (2,1)	NC [NC; NC]	5,947 [0,716; 49,382] 0,0988	
Geografische Region						
Europa	5/274 (1,8)	NC [NC; NC]	1/268 (0,4)	NC [NC; NC]	4,949 [0,578; 42,359] 0,1443	0,9990
Asien	5/39 (12,8)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	
Rest der Welt	5/42 (11,9)	NC [NC; NC]	1/37 (2,7)	NC [NC; NC]	4,597 [0,537; 39,355] 0,1638	
ECOG-PS						
0	2/96 (2,1)	NC [NC; NC]	2/92 (2,2)	NC [NC; NC]	0,963 [0,136; 6,835] 0,9697	0,9909
1	13/259 (5,0)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	
Histologie						
Plattenepithel	7/158 (4,4)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	0,9896
Nicht-Plattenepithel	8/197 (4,1)	NC [NC; NC]	2/196 (1,0)	NC [NC; NC]	4,137 [0,878; 19,481] 0,0725	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren

d: HR und p-Wert nicht interpretierbar

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2021d)

Eine sinnvolle Interpretation der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse (infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2) ist nicht möglich, da zu weniger Ereignisse vorliegen (Tabelle 4-182).

Tabelle 4-183: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse (allergische Reaktionen ≥ Grad 2) aus RCT (Studie 2810-ONC-1624) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Subgruppe	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**	
	n/N (%)	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI][a]**	**HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]**	**p-Wert für Interaktions-test[c]**
Geschlecht						
Männlich	3/312 (1,0)	NC [NC; NC]	1/286 (0,3)	NC [NC; NC]	2,782 [0,289; 26,747] 0,3755	0,9719
Weiblich	2/43 (4,7)	NC [NC; NC]	1/56 (1,8)	NC [NC; NC]	2,625 [0,238; 28,951] 0,4307	
Altersgruppe (Jahre)						
< 65	4/199 (2,0)	NC [NC; NC]	1/185 (0,5)	NC [NC; NC]	3,741 [0,418; 33,467] 0,2380	0,4679
≥ 65	1/156 (0,6)	NC [NC; NC]	1/157 (0,6)	NC [NC; NC]	1,010 [0,063; 16,145] 0,9945	
Abstammung						
Weiß	3/307 (1,0)	NC [NC; NC]	2/295 (0,7)	NC [NC; NC]	1,449 [0,242; 8,673] 0,6844	0,9930
Nicht weiß	2/48 (4,2)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	
Geografische Region						
Europa	2/274 (0,7)	NC [NC; NC]	2/268 (0,7)	NC [NC; NC]	0,977 [0,138; 6,936] 0,9814	1,0000
Asien	1/39 (2,6)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	
Rest der Welt	2/42 (4,8)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI][a]	HR [95 %-KI][b] p-Wert[b]	p-Wert für Interaktions-test[c]
ECOG-PS						
0	2/96 (2,1)	NC [NC; NC]	2/92 (2,2)	NC [NC; NC]	0,953 [0,134; 6,764] 0,9614	0,9942
1	3/259 (1,2)	NC [NC; NC]	0	NC [NC; NC]	NC[d]	
Histologie						
Plattenepithel	3/158 (1,9)	NC [NC; NC]	1/146 (0,7)	NC [NC; NC]	2,747 [0,286; 26,412] 0,3814	0,8565
Nicht-Plattenepithel	2/197 (1,0)	NC [NC; NC]	1/196 (0,5)	NC [NC; NC]	1,993 [0,181; 21,977] 0,5734	

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Kaplan-Meier-Schätzer
b: Stratifiziertes proportional hazards model (Cemiplimab vs. CTx)
c: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren
d: HR und p-Wert nicht interpretierbar
CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechnet / nicht berechenbar (*not calculated / not calculable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: (Regeneron 2021d)

Eine sinnvolle Interpretation der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse (allergische Reaktionen ≥ Grad 2) ist nicht möglich, da zu weniger Ereignisse vorliegen (Tabelle 4-183).

Für das UE von besonderem Interesse (irAE jeglichen Grades nach Vorbehandlung mit einem Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor) lagen aus keinem Behandlungsarm Ereignisse vor, sodass eine Subgruppenanalyse nicht möglich ist.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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).

Tabelle 4-184: Übersicht der eingeschlossenen Studie R2810-ONC-1624

Studienbericht (ja/nein [Zitat])	**Registereintrag (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**	**Post-hoc-Analysen (ja/nein [Zitat])**
ja (Regeneron 2020b)	ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2020b) EU-CTR (EU-CTR 0000a) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2019, 2020a, 2020e, 2021a)	ja (Sezer 2021)	ja (Regeneron 2021c, 2021d; Sanofi 2021b)

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Cemiplimab im vorliegenden AWG und der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie vor. Aus diesem Grund wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher auf Basis der in Abschnitt 4.3.1 beschriebenen RCT zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG durchgeführt. Die nachfolgenden Abschnitte beschreiben das Resultat der systematischen Literaturrecherche und eine Bewertung hinsichtlich der Durchführbarkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs gemäß den Kriterien des IQWiG-Methodenpapiers Version 6.0 (IQWiG 2020).

Die Suche nach RCT mit Cemiplimab für den adjustierten indirekten Vergleich entspricht der bereits in Abschnitt 4.3.1.1 beschriebenen Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Screening ohne Einschränkung der Vergleichstherapie, und wird im folgenden Abschnitt 4.3.2.1.1 wiederholt.

Bei der in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studie R2810-ONC-1624 handelt es sich um die einzige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im betrachteten AWG. Ein adjustierter indirekter Vergleich war somit einzig über die Vergleichstherapie der Studie als Brückenkomparator möglich, weshalb das Einschlusskriterium Vergleichstherapie für die Selektion der RCT mit der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie auf diesen Brückenkomparator eingeschränkt wurde (Tabelle 4-7).

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-185: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlos-sen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer** **ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
R2810-ONC-1624	ja	ja	laufend	Studienbeginn: 29. Mai 2017 Datenschnitt für Wirksamkeit und Sicherheit: 01. März 2020 Geplantes Studienende: 01. November 2022	Cemiplimab i.v. 350 mg q3w Cisplatin oder Carboplatin plus Pemetrexed oder Paclitaxel oder Gemcitabin
i.v.: intravenös; q3w: alle drei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-185 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.

Stand der Informationen in Tabelle 4-185 ist der 03. Juni 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-185 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-186: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend.	-

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.

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 28. Mai 2021 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche ergab 57 Treffer, darunter 14 Duplikate. Von den verbliebenen 43 Treffern wurden nach Titel- / Abstractscreening 38 begründet ausgeschlossen. Von den verbleibenden fünf Treffern wurden im Volltextscreening eine Publikation anhand des Ausschlussgrunds A2 und drei Treffer aufgrund des Ausschlussgrunds A8 ausgeschlossen, diese sind in Anhang 4-C gelistet. Somit wurde eine relevante Publikation identifiziert. Hierbei handelt es sich um die Primärpublikation der Zulassungsstudie R2810-ONC-1624 des zu bewertenden Arzneimittels Cemiplimab (Sezer 2021). Das Flussdiagramm für die Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abbildung 4-229 aufgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

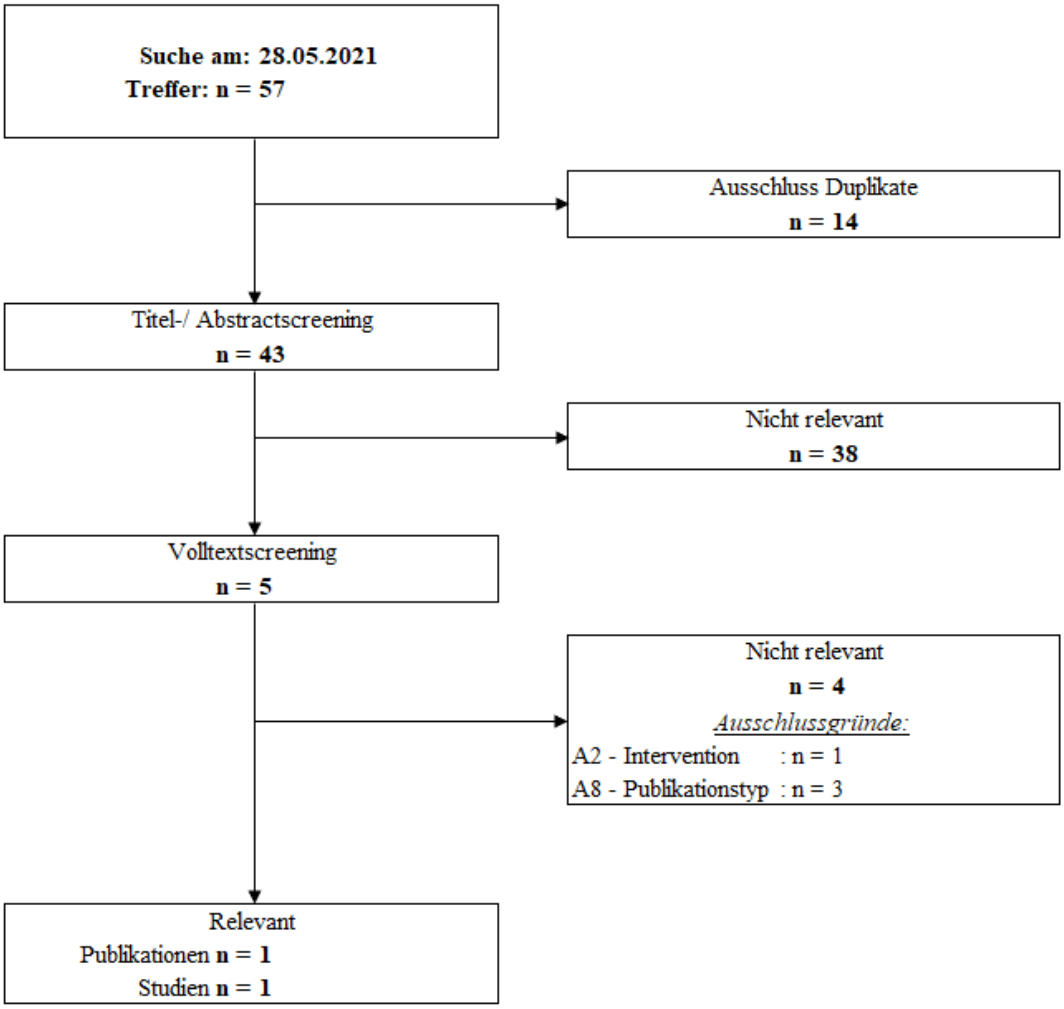


Abbildung 4-229: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für RCT mit der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie für einen adjustierten indirekten Vergleich wurde am 28. Mai 2021 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A. Das Flussdiagramm für die Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abbildung 4-230 aufgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Pembrolizumab ergab 2.083 Treffer, darunter 485 Duplikate. Von den verbliebenen 1.598 Treffer wurden nach Titel- / Abstractscreening 1.568 begründet ausgeschlossen. Nach Volltextscreening der restlichen 30 Treffer wurden 23 als nicht relevant ausgeschlossen, davon jeweils eine auf Basis der Ausschlussgründe A1 und A5, zwei über A4, drei über A2 und 16 Treffer auf Basis des Ausschlussgrunds A8. Die im Volltextscreening ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgelistet. Die sieben identifizierten Publikationen sind den beiden RCT KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042, welche Pembrolizumab als Monotherapie gegen CTx im AWG des zu bewertenden Arzneimittels

untersuchen, sowie zu der chinesischen Extensionsstudie der KEYNOTE 042 zuzuordnen. Die KEYNOTE 042 Studien umfassen ein größeres als das in diesem Dossier betrachtete AWG. Fünf Publikationen sind der Studie KEYNOTE 024 zugehörig (Brahmer 2017; Reck 2016; Reck 2019; Reck 2021; Satouchi 2020), darunter eine, die ausschließlich japanische Patienten der Studie abbildet (Satouchi 2020). Es wurde die Hauptpublikation der Studie KEYNOTE 042 (Mok 2019) identifiziert, sowie eine Publikation, die der chinesischen Extensionsstudie zugehörig ist, welche ausschließlich Daten chinesischer Patienten zeigt (Wu 2021).

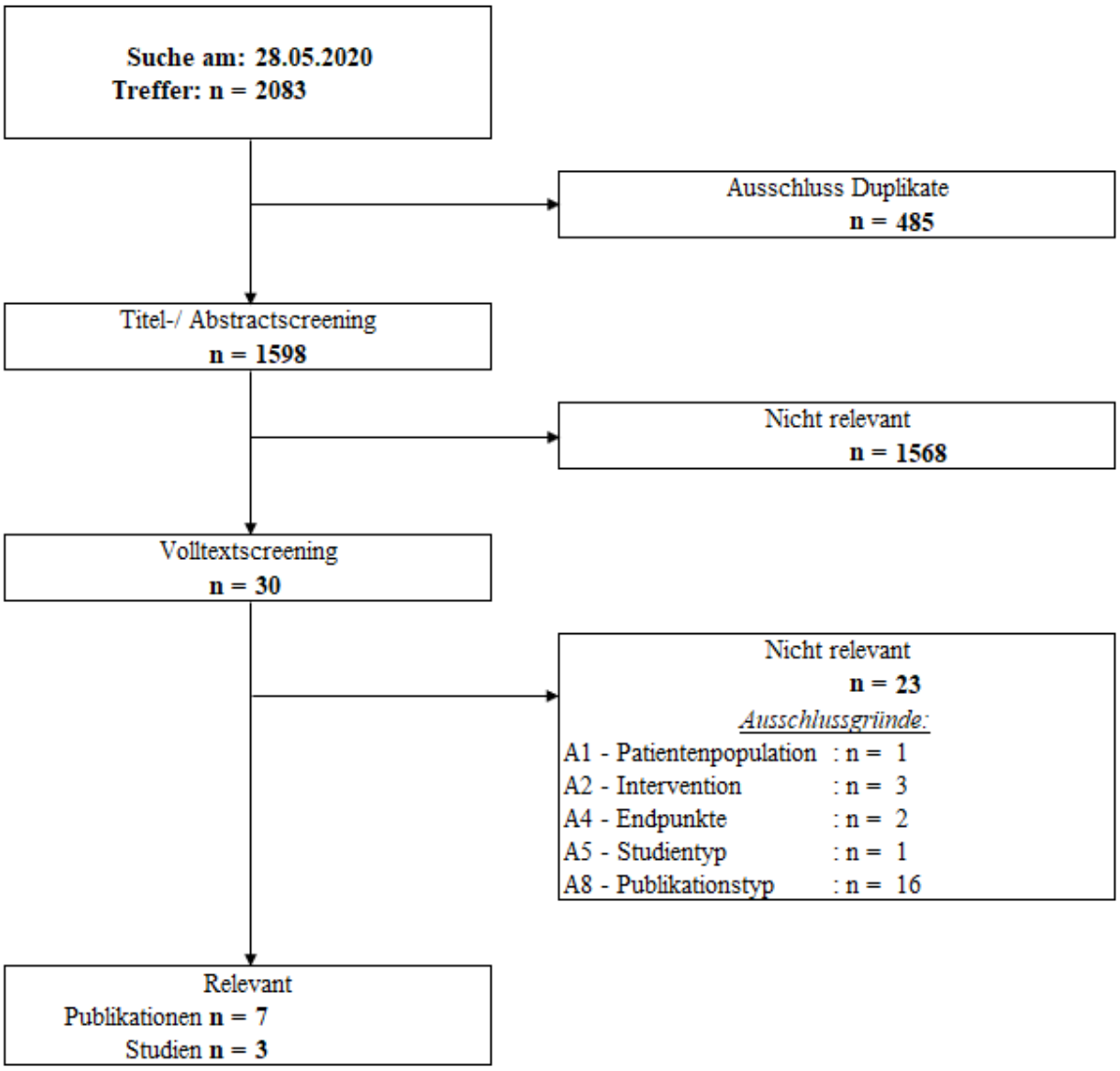


Abbildung 4-230: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der ZVT (Pembrolizumab-Monotherapie) für den adjustierten indirekten Vergleich

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/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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 4-185) 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.]

Tabelle 4-187: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnis-datenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich				
R2810-ONC-1624 NCT03088540 2016-004407-31	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2020b) EU-CTR (EU-CTR 0000a) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2019, 2020a, 2020e, 2021a)	ja	ja	laufend
Suche nach RCT mit der ZVT (Pembrolizumab-Monotherapie) für den adjustierten indirekten Vergleich				
KEYNOTE 024 NCT02142738 2014-000323-5	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2021a) EU-CTR (EU-CTR 0000b) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2020b) Clinical Data EMA[b] (EMA 2018)	nein	ja	abgeschlossen
KEYNOTE 042 NCT02220894 2014-001473-14	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2020a) EU-CTR (EU-CTR 0000c)	nein	ja	laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnis-datenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2016, 2020c, 2021b) AMIce (MSD 2018)			
KEYNOTE 042 – China Extension Study NCT03850444 2014-001473-14	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2021b) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2020d)	nein	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: Aufgrund der Nutzungsbedingung für Clinical Data (Suchportal der EMA) wurden die Ergebnisberichte nicht heruntergeladen (https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/termsofuse).

AMIce (AMIS): Arzneimittelinformationssystem; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-187 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.

Stand der Informationen in Tabelle 4-187 ist der 03. Juni 2021.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-185) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-188: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharma-zeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich				
R2810-ONC-1624	---	ja	ja	ja
Suche nach RCT mit der ZVT (Pembrolizumab-Monotherapie) für den adjustierten indirekten Vergleich				
KEYNOTE 024	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) (MSD 2017) IQWiG Nutzenbewertung (A17-06) (IQWiG 2017a, 2017b)	nein	ja	ja
KEYNOTE 042	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447) (MSD 2019a) IQWiG Nutzenbewertung (A19-30, A10-61) (IQWiG 2019a, 2019d) Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448) (MSD 2019b) IQWiG Nutzenbewertung (A19-31, A10-62) (IQWiG 2019b, 2019c)	nein	ja	ja
KEYNOTE 042 – China Extension Study	---	nein	ja	ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-188 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.

Stand der Informationen in Tabelle 4-188 ist der 03. Juni 2021.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-189: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den adjustierten indirekten Vergleich

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 und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich						
R2810-ONC-1624	ja	ja	nein	ja (Regeneron 2020b)	ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2020b) EU-CTR (EU-CTR 0000a) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2019, 2020a, 2020e, 2021a)	ja (Sezer 2021)

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 und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
RCT mit der ZVT (Pembrolizumab-Monotherapie) für den adjustierten indirekten Vergleich						
KEYNOTE 024	nein	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2021a) EU-CTR (EU-CTR 0000b) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2020b) Clinical Data EMA (EMA 2018)	ja (Brahmer 2017; Reck 2016; Reck 2019; Reck 2021; Satouchi 2020) Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) (MSD 2017) IQWiG Nutzenbewertung (A17-06) (IQWiG 2017a, 2017b)
KEYNOTE 042	nein	nein	ja	nein	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2020a) EU-CTR (EU-CTR 0000c) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2016, 2020c, 2021b) AMIce (MSD 2018)	ja (Mok 2019) Dossier, Modul 4B (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447) (MSD 2019a) IQWiG Nutzenbewertung (A19-30; A10-61) (IQWiG 2019a, 2019d) Dossier, Modul 4C (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448) (MSD 2019b) IQWiG Nutzenbewertung (A19-31; A19-62) (IQWiG 2019b, 2019c)

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 und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
KEYNOTE 042 – China Extension Study	nein	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2021b) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2020d)	ja (Wu 2021)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (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.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

AMIce (AMIS): Arzneimittelinformationssystem; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); WHO: Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Es wurde eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cemiplimab im AWG identifiziert. Hierbei handelt es sich um die Zulassungsstudie R2810-ONC-1624 für Cemiplimab im betrachteten AWG.

Für die ZVT Pembrolizumab als Monotherapie wurden drei relevante Studien im AWG identifiziert. Dies sind die Studie KEYNOTE 024, die Studie KEYNOTE 042 und die chinesische Extensionsstudie der KEYNOTE 042.

Für alle drei Studien konnten Einträge in mehreren Registern und Datenbanken sowie die Hauptpublikation der Studie identifiziert werden. Für die KEYNOTE 024 liegen weitere Publikationen vor. Die Daten der KEYNOTE 024 wurden zudem für die Nutzenbewertung der Pembrolizumab-Monotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC vom Hersteller aufgearbeitet und liegen in Form eines Nutzenbewertungsdossiers vor. Die KEYNOTE 042 wurde ebenfalls in zwei Verfahren des Herstellers als Studie für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, und liegt für das Nutzenbewertungsverfahren aufbereitet vor. Das Verfahren der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448 beinhaltet Daten der Studie KEYNOTE 042 für Patienten mit Tumoren plattenepithelialer Histologie, das Verfahren der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447 für Patienten mit Tumoren nicht-plattenepithelialer Histologie.

Die Daten der chinesische Extensionsstudie der KEYNOTE 042 liegen nicht in vergleichbar aufbereiteter Form vor. Zudem umfasst die Studie nur Patienten aus China, weshalb sie aufgrund potentieller Unterschiede im Versorgungskontext nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann. Es werden die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 herangezogen.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-190: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/Datenschnitte**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
R2810-ONC-1624	Randomisiert, Multizentrisch, Aktiv kontrolliert Offen, Phase III	Erwachsene, medikamentös nicht vorbehandelte Patienten (≥ 18 Jahre) mit zytologisch oder histologisch bestätigter Diagnose eines NSCLC (Plattenepithel oder Nicht-Plattenepithel), Stadium IIIB, IIIC oder IV mit PD-L1-Expression ≥ 50 %, ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen, ungeeignet für eine kurative Operation oder definitive Radiochemotherapie	FAS: Cemiplimab (N=356) CTx[a] (N=354) mMITT-1: Cemiplimab (N=283) CTx[a] (N=280)	Screening-Phase: bis zu 28 Tage Behandlungsphase: Cemiplimab: 108 Wochen oder bis • PD • inakzeptable Toxizität • Tod • Teilnahmewiderruf Bei PD: nach bestätigter Eignung, Möglichkeit weiterer 108 Wochen Behandlung in Kombination mit CTx (vier Zyklen) CTx: 12 bis 18 Wochen oder bis • PD Bei PD: nach bestätigter Eignung, Möglichkeit zum Cross-over und Behandlung von bis zu 108 Wochen mit Cemiplimab-Monotherapie Nachbeobachtungsphase: 55 Wochen, anschließend Statusinformation alle 3 Monate bis Tod, loss to follow-up oder Teilnahmewiderruf 1. Datenschnitt am 27.09.2019: erste geplante Zwischenanalyse	138 Zentren in 24 Ländern: Australien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Georgien, Griechenland, Jordanien, Kolumbien, Libanon, Malaysia, Mexiko, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Tschechien, Ukraine, Ungarn, Weißrussland Studienbeginn: 29.05.2017 Datenschnitt: 01.03.2020	Primäre Endpunkte: OS und PFS anhand IRC-Bewertung Sekundäre Endpunkte: ORR anhand IRC-Bewertung, DOR, patientenberichtete HRQoL mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, Nebenwirkungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				für OS, nach Eintreten von etwa 159 Todesfällen (33 %) 2. Datenschnitt am 01.03.2020: zweite geplante Zwischen-analyse für OS, nach Eintreten von etwa 238 Todesfällen (50 %) – post-hoc auf Basis der Ergebnisse als primäre Analyse für Wirksamkeit und Sicherheit festgelegt		
KEYNOTE 024	Randomisiert Phase III Multizentrisch Offen Aktiv kontrolliert Cross-Over[b]	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC, deren Tumore eine positive PD-L1 Expression (TPS ≥ 50 %) und keine EGFR Mutation oder ALK Translokation aufweisen, ohne vorangegangene systemische Chemotherapie[c]	Pembrolizumab (N=154) Standard of Care (SOC): Platinbasierte Kombinations-chemotherapie[d] (N=151)	Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembro-lizumab oder SOC bis zum: - Fortschreiten der Krebserkrankung - Auftreten unzumutbarer Toxizität - Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maxi-malen Anzahl an erlaubten Zyklen[e] - Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten Nachbeobachtung: 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder nach Therapiewechsel; 90 Tage zur Erhebung von schweren unerwünschten Ereignissen oder Ereignissen von klinischem Interesse	146 Zentren in 16 Ländern: Australien, Österreich. Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Neuseeland, Spanien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten Beginn: 05.09.2014 Datenschnitt: 09.05.2016[f]	Primärer Endpunkt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Objektive Ansprechrate, Krankheits-symptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 042	Randomisiert Phase III Multizentrisch Offen Aktiv kontrolliert	Nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit lokal-fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine positive PD-L1-Expression (TPS ≥ 1 %) und keine EGFR Mutation oder ALK Translokation aufweisen[c]	TPC Survey Population der Gesamtstudie (Teilpopulation: Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie): Pembrolizumab (N=90) Platin-Chemotherapie[g] (N=86) TPC Survey Population der Gesamtstudie (Teilpopulation: Patienten mit plattenepithelialer Histologie): Pembrolizumab (N=57) Platin-Chemotherapie[h] (N=63)	Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab oder platinbasierte Chemotherapie bis zum: - Fortschreiten der Krebserkrankung - Auftreten unzumutbarer Toxizität - Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen - Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten Nachbeobachtung: 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder nach Therapiewechsel; 90 Tage zur Erhebung von schweren unerwünschten Ereignissen oder Ereignissen von klinischem Interesse	196 Zentren in 32 Ländern: Argentinien, Brasilien, Bulgarien Chile, China, Estland, Guatemala, Hongkong, Japan, Kanada, Kolumbien, Lettland, Litauen, Malaysia, Mexiko, Peru, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Südafrika, Südkorea, Schweden, Schweiz, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vietnam Beginn: 21.11.2014 1. Datenschnitt: 26.02.2018 Finaler Datenschnitt (Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung/ PFS): 04.09.2018	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Sekundäre Endpunkte: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Objektive Ansprechrate (ORR), Unerwünschte Ereignisse

a: Therapieregimes: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed (Kombinationen mit Pemetrexed ausschließlich bei Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie erlaubt).
b: Patienten im SOC-Arm konnten bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung (unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≤ 1, keine neu aufgetretenen oder progredienten Hirnmetastasen, ECOG PS 0 oder 1, bestätigte Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1), Patient erhielt keine andere Therapie außer der platinbasierten Kombinationschemotherapie im Rahmen der Studie, Patient erhielt keine palliative Strahlentherapie nach

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte

Studienbeginn) in den Pembrolizumab-Arm wechseln.
c: Patienten, die eine neo-adjuvante oder adjuvante Behandlung erhalten haben, mussten ihre letzte Behandlung mindestens 6 Monate vor der Diagnose der metastasierten Erkrankung erhalten haben.
d: Im Rahmen der Standard of Care (SOC) Chemotherapie wurde patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel. Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie konnten nach vier Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bekommen. Sollte ein Patient im Rahmen einer neo-adjuvanten oder adjuvanten Behandlung eine platinbasierte Therapie erhalten haben, sollte diese nicht im Rahmen der Studie gewählt werden. Es sei denn, es lagen Kontraindikationen für eine alternative Kombinationschemotherapie vor.
e: Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 35 Zyklen. Bei vollständigem bestätigtem Ansprechen oder bei partiellem Ansprechen bzw. stabiler Erkrankung nach Erreichen der maximalen Zyklenzahl konnten die Patienten nach darauffolgender bestätigter Progression eine Behandlung mit Pembrolizumab neu beginnen („second course phase“). Die platinbasierten Kombinationschemotherapien im SOC-Arm wurden gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation angewendet, eine maximale Behandlungsdauer für die jeweilige Therapie ist hier nicht zu entnehmen (1, 2, 33, 34, 40-43). Im Rahmen der Studie wurden 4 bis 6 Zyklen für die jeweilige Therapie angewendet.
f: Aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab im Gesamtüberleben gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapien wurde die Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Interimanalyse II (09.05.2016) beendet. Allen Patienten unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie im SOC-Arm wurde angeboten, in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln.
g: Therapieoptionen: Cisplatin + Pemetrexed und Carboplatin + Pemetrexed.
h: Therapieoptionen: Carboplatin + Paclitaxel.

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase (*anaplastic lymphoma kinase*); CTx: Chemotherapie; DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; FAS: Full Analysis Set; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*); IRC: Unabhängiges Review-Komitee (*Independent Review Committee*); ITT: Intention-to-treat; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*); ORR: Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); ROS1: C-Ros Oncogene 1; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician’s Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Quelle: (MSD 2017, 2019b, 2019a; Regeneron 2020b)

Tabelle 4-191: Charakterisierung der Interventionen – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

Studie	**Cemiplimab**	**Pembrolizumab-Monotherapie**	**CTx/SOC**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungs-charakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
R2810-ONC-1624	Cemiplimab 350 mg i.v. Infusionen über 30 Minuten (± 10) 36 Zyklen à 21 Tage Infusionen jeweils an Tag 1	Nicht untersucht	Vier bis sechs Zyklen à 21 Tage mit i.v. Infusionen jeweils an Tag 1: Pemetrexed 500 mg/m² plus Carboplatin 5 oder 6 mg/ml/min (abhängig von AUC) oder Pemetrexed 500 mg/m² plus Cisplatin 75 mg/m² oder Paclitaxel 200 mg/m² plus Cisplatin 75 mg/m² oder Paclitaxel 200 mg/m² plus Carboplatin 5 oder 6 mg/ml/min (abhängig von AUC) alternativ Vier bis sechs Zyklen à 21 Tage mit i.v. Infusionen jeweils an Tag 1 (Gemcitabin zusätzlich an Tag 8): Gemcitabin 1.250 mg/m² plus Cisplatin 100 mg/m² oder Gemcitabin 1.250 mg/m² plus Carboplatin 5 oder 6 mg/ml/min (abhängig von AUC)	Patienten, die unter Cemiplimab eine vom zentralen IRC bestätigte PD entsprechend den RECIST 1.1-Kriterien entwickelten, konnten die Behandlung mit Cemiplimab 350 mg q3w für bis zu 108 zusätzliche Wochen fortsetzen bei gleichzeitiger Histologie-spezifischer CTx über vier Zyklen, sofern sie die entsprechenden Eignungskriterien erfüllten und die initiale 108-wöchige Behandlungsdauer mit Cemiplimab nicht abgeschlossen hatten. Patienten, bei denen unter der CTx eine vom zentralen IRC bestätigte PD auftrat, erhielten die Möglichkeit, bei entsprechender Eignung für bis zu 108 weitere Wochen auf eine Monotherapie mit Cemiplimab 350 mg q3w zu wechseln.
KEYNOTE 024	Nicht untersucht	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder	Platinbasierte Kombinations-chemotherapie[a]: - Carboplatin als 30- bis 60-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen (Dosierung von AUC abhängig: 5 oder 6 mg/ml/min) - Cisplatin 75 mg/m² als über 6- bis 8-stündige intravenöse Infusion alle drei Wochen - Gemcitabin 1.250 mg/m² als 30-minütige intravenöse Infusion an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus	Begleitmedikationen, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind Nicht erlaubte Medikationen während der Screening- und Behandlungsphase: - Andere Immuntherapien als Pembrolizumab - Andere Chemotherapien

Studie	**Cemiplimab**	**Pembrolizumab-Monotherapie**	**CTx/SOC**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungs-charakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
		der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten	- Pemetrexed 500 mg/m² als 10-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen - Paclitaxel 200 mg/m² als 2-stündige intravenöse Infusion alle drei Wochen Behandlung mit Chemotherapien erfolgte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität	- 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	Nicht untersucht	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten	Platinbasierte Kombinationschemo-therapie der Teilpopulation (Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie): - Carboplatin als 30- bis 60-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen (Dosierung von AUC abhängig: 5 oder 6 mg/ml/min) - Pemetrexed 500 mg/m² als 10-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen Behandlung mit Platin-Chemotherapien erfolgte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität Platinbasierte Kombinationschemotherapie der Teilpopulation (Patienten mit plattenepithelialer Histologie): - 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)	Begleitmedikationen, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind Nicht erlaubte Medikationen während der Screening- und Behandlungsphase: - Andere Immuntherapien als Pembrolizumab - Andere Chemotherapien - Andere zu untersuchende Medikationen als Pembrolizumab - Operative Eingriffe zur Symptom- und Tumorkontrolle - Strahlentherapie - Lebendimpfstoffe - Glukokortikosteroide ausgenommen für die Behandlung von unerwünschten Ereignissen oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten platinbasierten Kombinationschemotherapie

Studie	**Cemiplimab**	**Pembrolizumab-Monotherapie**	**CTx/SOC**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungs-charakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			- Paclitaxel 200 mg/m² als 3-stündige Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus Behandlung mit platin-basierten Chemotherapien erfolgte für 4 bis maximal 6 Zyklen, bis zum Fort-schreiten der Krebserkran-kung, oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität	- Bisphosphonate oder anti-RANKL-Inhibitoren
a: Im Rahmen der Standard of Care (SOC) Chemotherapie konnte patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt werden: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel. Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie konnten nach vier Zyklen einer platinbasierten Kombinations-chemotherapie mit Pemetrexed eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bekommen. AUC: Fläche unter der Kurve (*area under the curve*); CTx: Chemotherapie; IRC: Unabhängiges Review-Komitee (*Independent Review Committee*); i.v.: intravenös; min: Minute; PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); q3w: Alle drei Wochen; RANKL: Receptor Activator of NF-κB Ligand; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SOC: Standard of Care Quelle: (MSD 2017, 2019a, 2019b; Regeneron 2020b)				

Die im Rahmen dieses Nutzendossiers für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Cemiplimab und Pembrolizumab im vorliegenden AWG dargestellten Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte basieren für die Studie R2810-ONC-1624 auf der mITT-1-Population, die ausschließlich Patienten mit einer gesicherten PD-L1-Expression von ≥ 50 % umfasste, und für die Studie KEYNOTE 024 auf der ITT-Population (MSD 2017) und für die Studie KEYNOTE 042 für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie auf der ITT-Population, Treatment of Physician's Choice (TPC) Survey Population mit PD-L1-Expression ≥ 50 %, Stadium IV und vorab zugewiesen zu Carboplatin/Pemetrexed (MSD 2019a), und für Patienten mit plattenepithelialer Histologie auf der ITT-Population, TPC Survey Population mit PD-L1-Expression ≥ 50 %, Stadium IV und vorab zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel Therapie (MSD 2019b). Für die Studie R2810-ONC-1624 wurden die Daten zum Datenschnitt 01. März 2020, für die Studie KEYNOTE 024 zum Datenschnitt 09. Mai 2016 und für die Studie KEYNOTE 042 zum Datenschnitt 26. Februar 2018 herangezogen (Tabelle 4-192).

Tabelle 4-192: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

Kategorie	**Studie R2810-ONC-1624**		**Studie KEYNOTE 024**		**Studie KEYNOTE 042**			
					Nicht-Plattenepithel		**Plattenepithel**	
	Cemiplimab (N = 283)	**CTx (N = 280)**	**Pembroli-zumab (N = 154)**	**SOC (N = 151)**	**Pembroli-zumab (N = 90)[c]**	**SOC[a] (N = 86)[c]**	**Pembroli-zumab (N = 57)[d]**	**SOC[b] (N = 63)[d]**
Alter (Jahre)								
MW (StD)	63,1 (8,17)	63,9 (8,48)	63,9 (10,1)	64,6 (9,5)	62,0 (11,0)	63,1 (9,6)	64,4 (9,0)	62,6 (8,1)
Median	63,0	64,0	64,5	66,0	63,0	63,0	66,0	64,0
(Min : Max)	(31 : 79)	(40 : 84)	(33,0 : 90,0)	(38,0 : 85,0)	(25,0 : 88,0)	(41,0 : 87,0)	(45,0 : 89,0)	(41,0 : 81,0)
Geschlecht, n (%)								
Männlich	248 (87,6)	231 (82,5)	92 (59,7)	95 (62,9)	56 (62,2)	47 (54,7)	46 (80,7)	50 (79,4)
Weiblich	35 (12,4)	49 (17,5)	62 (40,3)	56 (37,1)	34 (37,8)	39 (45,3)	11 (19,3)	13 (20,6)
Abstammung, n (%)								
Weiß	243 (85,9)	240 (85,7)	125 (81,2)	126 (83,4)	55 (61,1)	53 (61,6)	42 (73,7)	47 (74,6)
Nicht-weiß	40 (14,1)[e]	40 (14,3)[e]	27 (13,6)	25 (16,6)	35 (38,9)	33 (38,4)	15 (26,3)	16 (25,4)
Unbekannt	0	0	2 (1,3)	0	0	0	0	0
Geografische Region, n (%)								
Europa	215 (76,0)	216 (77,1)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Asien	31 (11,0)	29 (10,4)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Rest der Welt	37 (13,1)	35 (12,5)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Nicht-Ostasien	k.A.	k.A.	133 (81,2)	132 (87,4)	58 (64,4)	58 (67,4)	44 (77,2)	49 (77,8)
Ostasien	k.A.	k.A.	21 (13,6)	19 (12,6)	32 (35,6)	28 (32,6)	13 (22,8)	14 (22,2)
ECOG-PS, n (%)								
0	77 (27,2)	75 (26,8)	54 (35,1)	53 (35,1)	26 (28,9)	27 (31,4)	14 (24,6)	15 (23,8)
1	206 (72,8)	205 (73,2)	99 (64,3)	98 (64,9)	64 (71,1)	59 (68,6)	43 (75,4)	48 (76,2)
Unbekannt	0	0	1 (0,6)	0	0	0	0	0
Raucher-Status, n (%)								
Aktive/r Raucher/in	105 (37,1)	92 (32,9)	34 (22,1)	31 (20,5)	11 (12,2)	7 (8,1)	17 (29,8)	20 (31,7)
Ehemalige/r Raucher/in	178 (62,9)	188 (67,1)	115 (74,7)	101 (66,9)	57 (63,3)	51 (59,3)	33 (57,9)	35 (55,6)
Nie-Raucher/in	0	0	5 (3,2)	19 (12,6)	22 (24,4)	28 (32,6)	7 (12,3)	8 (12,7)

Kategorie	Studie R2810-ONC-1624		Studie KEYNOTE 024		Studie KEYNOTE 042			
					Nicht-Plattenepithel		Plattenepithel	
	Cemiplimab (N = 283)	CTx (N = 280)	Pembroli-zumab (N = 154)	SOC (N = 151)	Pembroli-zumab (N = 90)[c]	SOC[a] (N = 86)[c]	Pembroli-zumab (N = 57)[d]	SOC[b] (N = 63)[d]
Tumorstadium bei Screening, n (%)								
IIIB	36 (12,7)	33 (11,8)	1 (0,6)	1 (0,7)	0	0	0	0
IIIC	9 (3,2)	9 (3,2)	k.A.	k.A.	0	0	0	0
IV	238 (84,1)	238 (85,0)	153 (99,4)	150 (99,3)	90 (100,0)	86 (100,0)	57 (100,0)	63 (100,0)
M-Stadium bei Screening, n (%)								
M0	45 (15,9)	42 (15,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	k.A.	k.A.
M1	15 (5,3)	9 (3,2)	29 (18,8)	34 (22,5)	32 (35,6)	43 (50,0)		
M1a	65 (23,0)	67 (23,9)	47 (30,5)	41 (27,2)	19 (21,1)	16 (18,6)		
M1b	76 (26,9)	80 (28,6)	77 (50,0)	74 (49,0)	39 (43,3)	27 (31,4)		
M1c	82 (29,0)	82 (29,3)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.		
MX	k.A.	k.A.	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Hirnmetastasen, n (%)								
Ja	34 (12,0)	34 (12,1)	18 (11,7)[f]	10 (6,6)[f]	7 (7,8)	6 (7,0)	2 (3,5)	2 (3,2)
Nein	249 (88,0)	246 (87,9)	136 (88,3)	141 (93,4)	83 (92,2)	80 (93,0)	55 (96,5)	61 (96,8)
Histologie/Zytologie, n (%)								
Plattenepithel	122 (43,1)	121 (43,2)	29 (18,8)	27 (17,9)	0	0	57 (100,0)	63 (100,0)
Nicht-Plattenepithel	161 (56,9)	159 (56,8)	125 (81,2)	124 (82,1)	90 (100,0)	86 (100,0)	0	0
Adenokarzinom	145 (51,2)	148 (52,9)	k.A.	k.A.	83 (92,2)	74 (86,0)		
Großzelliges Karzinom	3 (1,1)	4 (1,4)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.		
Nicht weiter spezifiziert	13 (4,6)	7 (2,5)	k.A.	k.A.	1 (1,1)	5 (5,8)		
Andere	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	6 (6,7)	7 (8,1)		
Zeit zwischen Erstdiagnose und								

Kategorie	Studie R2810-ONC-1624		Studie KEYNOTE 024		Studie KEYNOTE 042			
					Nicht-Plattenepithel		Plattenepithel	
	Cemiplimab (N = 283)	**CTx (N = 280)**	**Pembroli-zumab (N = 154)**	**SOC (N = 151)**	**Pembroli-zumab (N = 90)[c]**	**SOC[a] (N = 86)[c]**	**Pembroli-zumab (N = 57)[d]**	**SOC[b] (N = 63)[d]**
Randomisierung (Monate)								
n	282	279	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
MW (StD)	3,08 (7,48)[g]	4,53 (17,07)[g]	5,7 (13,4)	6,2 (23,7)	6,0 (15,4)	3,4 (6,7)	2,2 (3,0)	3,3 (6,0)
Median	1,73	1,81	1,7	1,7	1,5	1,6	1,4	1,3
(Min : Max)	(0,46 : 92,71)	(0,46 : 263,82)	(0,7 : 114,8)	(0,5 : 230,8)	(0,1 : 115,7)	(0,4 : 42,3)	(0,5 : 20,5)	(0,5 : 39,3)

a: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Pemetrexed.
b: Platinbasierte Chemotherapie: Carboplatin und Paclitaxel
c: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population (ITT), TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, Stadium IV nicht-plattenepitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu Carboplatin/Pemetrexed.
d: Anzahl Patienten: Intention to Treat Population, TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, plattenepitheliale Histologie im Stadium IV und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel Therapie.
e: Schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, Ureinwohner Amerikas oder Alaskas und andere zusammengefasst.
f: Patienten mit aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems und/oder karzinomatöser Meningitis waren ausgeschlossen, mit folgenden Ausnahmen: (1) kein Nachweis einer Progression, welche durch Magnetresonanztomographie innerhalb von vier Wochen vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum dokumentiert ist; (2) kein Nachweis neuer oder größer werdender Hirnmetastasen; (3) keine Einnahme von Steroiden mindestens drei Tage vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum.
g: Berechnung = Datum der Randomisierung minus Datum der Erstdiagnose, dividiert durch 30,4375.

CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-treat; k.A.: Keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SOC: Standard of Care; StD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Quelle: (MSD 2017, 2019a, 2019b; Regeneron 2020b)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

Studie R2810-ONC-1624

Bei der Studie R2810-ONC-1624 handelt es sich um eine laufende, multinationale, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie an Patienten im Alter ab 18 Jahren mit zytologisch oder histologisch gesicherter Diagnose eines lokal fortgeschrittenen (Stadium IIIB oder IIIC) oder metastasierten (Stadium IV) NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % sowie ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen. Die Patienten kamen weder für eine kurative Operation noch eine definitive Radiochemotherapie in Betracht. Für die Erstlinienbehandlung wurden sie im Verhältnis 1:1 entweder Cemiplimab 350 mg q3w oder einem CTx-Regime, bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed (Kombinationen mit Pemetrexed ausschließlich bei Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie), zugeteilt (Tabelle 4-18). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und geografischer Region (Europa, Asien, Rest der Welt).

Wie beschrieben, wird für die vorliegende Nutzenbewertung die mITT-1 (PD-L1 ≥ 50%) Population herangezogen. Diese umfasst insgesamt 563 Patienten, davon 283 (50,3 %) im Cemiplimab-Arm und 280 (49,7 %) im CTx-Arm. Beide Gruppen wiesen vergleichbare Baseline-Charakteristika auf (Tabelle 4-19, Tabelle 4-20). Im Cemiplimab-Arm bzw. CTx-Arm lag das mediane Alter bei 63 bzw. 64 Jahren, die überwiegende Anzahl der Patienten war männlich (87,6 % bzw. 82,5 %), hatte eine weiße Hautfarbe (85,9 % bzw. 85,7 %) und kam aus Europa (76,0 % bzw. 77,1 %). Etwa drei Viertel der Patienten wiesen einen ECOG-PS von 1 auf (72,8 % bzw. 73,2 %), rund zwei Drittel waren ehemalige Raucher (62,9 % bzw. 67,1 %) (Tabelle 4-19). Patienten, die nie geraucht hatten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, da eine PD-L1-Blockade für diese Patientenpopulation bisher keinen Nutzen zeigen konnte (Regeneron 2020b). Die Tumorhistologie verteilte sich in beiden Gruppen gleich auf plattenepitheliale (43,1 % bzw. 43,2 %) und nicht-plattenepitheliale (56,9 % bzw. 56,8 %) Ausprägungen. Bei der Mehrheit der Patienten lag ein metastasiertes (Stadium IV) NSCLC vor (84,1 % bzw. 85,0 %) mit dem jeweils anderen Lungenflügel als primärem Lokalisationsort der Fernmetastasen (66,4 % bzw. 68,2 %). Ebenso fiel der Anteil an intrathorakalen Lymphknotenmetastasen mit 70,7 % bzw. 68,6 % vergleichbar hoch aus. Die PD-L1-

Expression lag bei einem Drittel der Patienten (34,6 % bzw. 33,6 %) bei ≥ 90 %. Gleiche Anteile fanden sich mit 31,4 % bzw. 32,1 % der Patienten für Expressionen von > 60 % bis < 90 % sowie mit 33,9 % bzw. 34,3 % der Patienten für Expressionen von ≥ 50 % bis ≤ 60 %. Zwischen Erstdiagnose und Randomisierung wurde eine kurze mediane Zeitspanne von 1,7 bzw. 1,8 Monaten ermittelt (Tabelle 4-20).

Die Studiendauer pro Patient beträgt maximal 208 Wochen, bestehend aus einer 24-monatigen randomisierten Behandlungsphase (Cemiplimab oder CTx) und, bei Patienten mit einem Progress in dieser Zeit, einer ebenfalls 24-monatigen optionalen Anschlussbehandlung mit Cemiplimab für die Patienten aus dem CTx-Arm (Cross-over) bzw. Cemiplimab plus vier Zyklen CTx für die Patienten aus dem Cemiplimab-Arm. Die finale Analyse der Studienergebnisse erfolgt nach Abschluss der Behandlung des letzten Patienten.

Primäre Wirksamkeitsendpunkte der Studie waren Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS). Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten objektive Ansprechrate (ORR) (komplettes Ansprechen, CR, oder partielles Ansprechen, PR) und Dauer des Ansprechens (DOR). Diese Endpunkte wurden in letzter Instanz von einem verblindeten IRC bewertet. Zu den weiteren sekundären Endpunkten zählten HRQoL und Nebenwirkungen.

Während der randomisierten Behandlungsphase waren fünf Zwischenanalysen präspezifiziert worden. Durchgeführt wurden die Zwischenanalysen 1 und 2, die nach Eintreten von etwa 33 % sowie 50 % der OS-Ereignisse geplant waren. Der primäre Studienendpunkt OS wurde zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse erreicht und aufgrund der eindeutigen Überlegenheit von Cemiplimab wurde die Studie zu diesem Zeitpunkt vorzeitig beendet. Somit stellen die zum Datenschnitt 01. März 2020 erhobenen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit die Primäranalyse des CSR dar und werden als relevanter Datenschnitt im Dossier dargestellt und zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen. Zum Datenschnitt lag die mediane Behandlungsdauer im Cemiplimab-Arm bei 27,1 Wochen und im CTx-Arm bei 17,7 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt dauerte die Behandlung in den beiden Studienarmen bei 129 (45,6 %) bzw. 45 Patienten (16,1 %) noch an, fünf (1,8 %) bzw. 117 Patienten (41,8 %) hatten die Behandlung komplettiert und 148 (52,3 %) bzw. 110 Patienten (39,3 %) abgebrochen. Weitere neun Patienten, einer (0,4 %) im Cemiplimab-Arm und acht (2,9 %) im CTx-Arm, wurden zwar randomisiert, aber nicht behandelt (Regeneron 2020c).

Zum Datenschnitt 01. März 2020 betrug der Anteil der zensierten Patienten für das OS 75,3 % (Cemiplimab-Arm) bzw. 62,5 % (CTx-Arm). Der Median des OS wurde im Cemiplimab-Arm nicht erreicht, im CTx-Arm lag er bei 14,2 Monaten. Der Median des PFS betrug in den beiden Studienarmen 8,2 (Cemiplimab) bzw. 5,7 Monate (CTx) mit einem Anteil an zensierten Patienten von 48,1 % bzw. 29,6 %. Im Cemiplimab-Arm erreichten 39,2 % der Patienten eine CR oder PR, im CTx-Arm 20,4 %. Für die Patienten mit bestätigter CR oder PR wurde in den beiden Behandlungsarmen eine DOR von 16,7 bzw. 6,0 Monaten berichtet. Der Anteil der zensierten Patienten lag bei 72,1 % bzw. 40,4 % (Regeneron 2020b).

Die Beurteilung der HRQoL erfolgte mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13. Die Rücklaufquoten lagen in beiden Studienarmen zu Baseline und allen Zyklen für diejenigen Patienten, die zum entsprechenden Zeitpunkt in der Studie waren und für die mindestens ein Skalenwert aus den verfügbaren Antwortdaten der Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 berechnet werden konnte, bei mindestens 90 %. Lediglich in den Zyklen 30 und 33 fiel der Rücklauf im Cemiplimab-Arm mit 88,9 % bzw. 87,5 % geringfügig niedriger aus. Zusätzlich wurden die Daten zweier Patienten mittels LOCF imputiert (Regeneron 2021d). Die Ergebnisse zu den Lebensqualitätsmaßen werden durch abnehmende Stichprobengrößen und folglich sehr große Standardabweichungen zu den späteren Zeitpunkten beeinträchtigt. Zu den bemerkenswerten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen gehört eine signifikante Verschlechterung der Alopezie und der peripheren Neuropathie unter Chemotherapie, was ganz im Einklang mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil steht (EMA 2021).

Der Anteil der Patienten mit wenigstens einem UE nach Therapiebeginn lag zum Datenschnitt 01. März 2020 in den beiden Studienarmen bei 88,2 % bzw. 94,2 % der Patienten im SAF (Regeneron 2020b). Insgesamt entspricht das Sicherheitsergebnis von Cemiplimab in der Studie R2810-ONC-1624 dem, was von einem Anti-PD-1-Checkpoint-Inhibitor in einer Patientenpopulation mit fortgeschrittenem NSCLC erwartet wird. Wichtig ist, dass die Häufigkeit, Verteilung und der Schweregrad der immunvermittelten UE mit den bisherigen Erfahrungen mit Cemiplimab und anderen Checkpoint-Inhibitoren vergleichbar sind: Die meisten immunvermittelten Ereignisse sind von geringem Schweregrad und klinisch mit einer Kortikosteroidbehandlung beherrschbar. Obwohl ein ähnlicher Anteil an SUE, sehr schweren UE und UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, sowohl im Cemiplimab- als auch im Chemotherapie-Arm beobachtet wurde, scheint Cemiplimab insgesamt gut verträglich und im Vergleich zu den belastenden chemotherapiebezogenen UE vorteilhaft zu sein (EMA 2021).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Studie R2810-ONC-1624 wurde der Großteil der Studienpopulation (76 % im Cemiplimab-Arm und 77,1 % im CTx-Arm) in Zentren in Europa rekrutiert und behandelt. Insgesamt 86 % der Patienten hatten eine weiße Hautfarbe.

Wie in Modul 3, Abschnitt 3.2 beschrieben, wird das durchschnittliche Erkrankungsalter für das NSCLC mit etwa 70 Jahren angegeben (AWMF 2018; DGHO 2019). Das Alter der Studienpopulation lag in den beiden Studienarmen mit 63 bzw. 64 Jahren darunter. Dieses in onkologischen Studien häufig zu beobachtende Phänomen lässt sich mit einer generell höheren Bereitschaft jüngerer Patienten zur Teilnahme an klinischen Studien erklären. In den Subgruppenanalysen der Studie R2810-ONC-1624 zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Interaktion bezüglich des Alters. Der relative Behandlungseffekt der Gesamtpopulation dürfte somit auch in der für den deutschen Versorgungsalltag relevanten Gruppe der älteren Patienten gelten. Es ist davon auszugehen, dass die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext abbildet.

Studie KEYNOTE 024

Für die Studie KEYNOTE 024 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) vor. Die nachfolgende Studienbeschreibung ist den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) entnommen (G-BA 2017).

„Die Studie KEYNOTE 024 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Pembrolizumab und einer platinbasierten Chemotherapie. Es wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasierendem NSCLC eingeschlossen, deren Tumore PD-L1 exprimieren (stark positive PD-L1-Expression: TPS ≥50 %). Die Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (ECOG-Status 0 oder 1) und ihre Tumore sollten keine aktivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen. Die Patienten durften keine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium erhalten haben. Insgesamt wurden 305 Patienten auf die Studienarme randomisiert, 154 Patienten auf den Pembrolizumab-Arm und 151 Patienten auf den Vergleichsarm (platinbasierte Kombinationschemotherapie). Von den 151 Patienten, die im Kontrollarm eine Platinbasierte Chemotherapie erhielten, wurden 47 Patienten (31 %) mit Cisplatin und 103 Patienten (68 %) mit Carboplatin behandelt.

Die Studie wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts der zweiten Interimsanalyse (09. Mai. 2016) aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie im Gesamtüberleben beendet. Dieser zweite Datenschnitt war prospektiv geplant nach Erreichen von 175 Ereignissen für den primären Endpunkt PFS. Die Behandlung der Patienten erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten. Die Patienten konnten in beiden Behandlungsarmen nach Abbruch der Studienmedikation mit Folgetherapien behandelt werden. Bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung war ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe erlaubt“ (G-BA 2017).

Weiterführende Informationen über die Studie KEYNOTE 024 können dem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) entnommen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der pharmazeutische Unternehmer bewertet die Übertragbarkeit der Studie KEYNOTE 024 wie folgt:

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

Patienten in der Studie KEYNOTE 024 sind diese mit typischen Patienten in Deutschland vergleichbar.

[…]

Insgesamt lassen sich die Studienergebnisse der KEYNOTE 024 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der Anwendung verschiedener Therapieoptionen im Kontrollarm auf den deutschen Versorgungskontext übertragen“ (MSD 2017).

Studie KEYNOTE 042

Für die Studie KEYNOTE 042 liegen Informationen aus zwei Nutzenbewertungsverfahren mit den Vorgangsnummern 2019-04-01-D-447 (Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) und 2019-04-01-D-448 (Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) vor. Die nachfolgende Beschreibung ist den Tragenden Gründen des G-BA über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in den beiden neuen AWG entnommen (G-BA 2019a, 2019b).

„Bei KEYNOTE 042 handelt es sich um randomisierte, offene, kontrollierte Studie, die im November 2014 startete und derzeit noch läuft. Es wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC ohne systematische Vorbehandlung mit einer PD-L1-Tumorexpression ≥ 1 % eingeschlossen. Hierbei wurden 1274 Patienten im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Histologie, geografischer Region, EGOC-PS und PD-L1-Expression in die Behandlungsarme randomisiert – 637 Patienten in den Pembrolizumab-Arm und 637 Patienten in den Kontrollarm mit carboplatinbasierter Kombinationschemotherapie mit Paclitaxel oder Pemetrexed, wobei hier die Eignung für die jeweilige Behandlung vor Randomisierung vom Prüfarzt patientenindividuell entschieden wurde. Der zugrundeliegende Datenschnitt ist der 26. Februar 2018. Die Behandlung der Patienten erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen, bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder des Patienten oder bis zum kompletten Ansprechen. Die Patienten konnten in beiden Behandlungsarmen nach Abbruch der Studienmedikation mit Folgetherapien behandelt werden. Bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung war ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe nicht explizit Teil des Studiendesigns“ (G-BA 2019b).

„In der Studie KEYNOTE 042 betrug die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 26. Februar 2018 für die bewertungsrelevante TPC-Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression ≥ 50% (TPS) im Interventions- bzw. Vergleichsarm 16,7 bzw. 16,4 Monate (AD: +0,3 Monate; HR: 0,88; [95%-KI: 0,60; 1,30]; p-Wert=0,524)“ (G-BA 2019a).

„Auswertungen in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität fehlen vollständig, da Endpunkte dieser Kategorien in der Studie KEYNOTE 042 nicht erhoben wurden. Daneben fehlen in der Endpunktkategorie

Nebenwirkungen insbesondere Auswertungen zu schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen und spezifischen unerwünschten Ereignissen“ (G-BA 2019b).

Weiterführende Informationen über die Studie KEYNOTE 042 können den Nutzenbewertungsverfahren mit den Vorgangsnummern 2019-04-01-D-447 (Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) und 2019-04-01-D-448 (Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) entnommen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

„Die Ergebnisse […] der Studien zur zVT (KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) lassen sich aufgrund der Charakteristika der untersuchten Patientenkollektive, der Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab […] als Monotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen“ (MSD 2019a).

„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 […] auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gewährleistet“ (MSD 2019b).

Unterschiede zwischen den Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

Die Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 sind hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika intern und untereinander weitgehend homogen (Tabelle 4-192). Bei den Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studien mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen die Effekte einer bestimmten Erstlinientherapie auf die Krankheitsschwere des fortgeschrittenen NSCLC, dessen Tumore eine gesicherte PD-L1-Expression von ≥ 50 %, für die Studie KEYNOTE 042 betraf dies die Patientenpopulation aus dem TPC-Survey, und keine EGFR- oder ALK-positiven Mutationen aufweisen. In der Studie R2810-ONC-1624 waren darüber hinaus Tumore mit einer ROS1-Aberration ausgeschlossen. Da in den drei Studien mit Cemiplimab und Pembrolizumab zwei Checkpoint-Inhibitoren zum Einsatz kamen und im jeweiligen Vergleichsarm dieselben Wirkstoffe für die platinbasierte Kombinationschemotherapie zur Verfügung standen, ist davon auszugehen, dass Tumore mit ROS1-Aberrationen, sofern für die KEYNOTE-Studien zutreffend, keinen verzerrenden Aspekt bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte darstellen.

In der Studie R2810-ONC-1624 werden sowohl Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB/IIIC) als auch mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV) untersucht, während die Studie KEYNOTE 024 ausschließlich Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV) berücksichtigt. Die Studie KEYNOTE 042 umfasste ebenfalls Patienten mit lokal

fortgeschrittenem und metastasiertem NSCLC. Für den indirekten Vergleich wurde die Patientenpopulation auf Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC im Stadium IV eingeschränkt. Ein Ausschluss der Patienten mit NSCLC Stadium IIIB/IIIC der Studie R2810-ONC-1624 ist jedoch nicht notwendig, da ihre Anzahl weniger als 16 % beträgt (Tabelle 4-192). Darüber hinaus bestätigte ein Cochrane-Review, dass das Tumorstadium für Pembrolizumab keinen Effektmodifikator darstellt (Ferrara 2021).

Ein weiterer Unterschied zwischen den drei Studien besteht hinsichtlich des Raucherstatus. In der Studie R2810-ONC-1624 waren Nie-Raucher von der Teilnahme ausgeschlossen, im Gegensatz zu Studie KEYNOTE 024. Im Pembrolizumab-Arm hatten jedoch lediglich 3,2 % der Patienten nie geraucht, im SOC-Arm lag die Anzahl mit 12,6 % etwas höher. Der Anteil der Nie-Raucher lag in der Studie KEYNOTE 042 im Pembrolizumab-Arm bei 19,7 %. Insgesamt waren zu Beginn der Studie R2810-ONC-1624 etwa 35 % der Patienten aktive Raucher/innen, im Gegensatz zu 21 % in der Studie KEYNOTE 024 und etwa 19 % in der Studie KEYNOTE 042 (Tabelle 4-192).

Darüber hinaus unterscheiden sich die beiden Studien hinsichtlich der Tumorhistologie. In der Studie R2810-ONC-1624 liegt eine vergleichbare Verteilung von Patienten mit plattenepithelialer und nicht-plattenepithelialer Histologie vor, in der Studie KEYNOTE 024 dagegen überwiegen mit etwas über 80 % Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie, und für die Studie KEYNOTE 042 wurden ausschließlich Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie in die Analyse für den indirekten Vergleich einbezogen (Tabelle 4-192). Eine Berücksichtigung des Histologiestatus für den adjustierten indirekten Vergleich ist jedoch nicht notwendig, da der Cochrane-Review bestätigte, dass die Histologie für Pembrolizumab kein Effektmodifikator ist (Ferrara 2021).

Zusammenfassend wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen aufgrund der weitgehend homogenen Verteilung der Patientencharakteristika der drei Studien als möglich erachtet.

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 4-193: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
R2810-ONC-1624	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 024	ja	ja	nein	nein	ja	nein	niedrig
KEYNOTE 042	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie R2810-ONC-1624

Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgten in der Studie R2810-ONC-1624 adäquat und verdeckt mit Hilfe eines IWRS. Die fehlende Verblindung stellt keinen Grund für eine erhöhte Verzerrung der Studienergebnisse dar, da die patientenrelevanten Endpunkte endgültig von einem verblindeten IRC bewertet wurden. Eine objektive Erhebung der Endpunkte kann somit garantiert werden. Der primäre Endpunkt, Gesamtüberleben, ist per Definitionem des Ereignisses keiner subjektiven Beurteilung unterworfen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP präspezifiziert waren oder, wie bei den Endpunkten aus den Kategorien HRQoL und Nebenwirkungen sowie den Subgruppenanalysen, gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet werden (G-BA 2021).

Der im Rahmen der Studie R2810-ONC-1624 mit Amendment 9 vom 13. Mai 2020 zum Studienprotokoll (Regeneron 2020a)bei bestätigter Krankheitsprogression unter bestimmten Voraussetzungen erlaubte Therapiewechsel von CTx zu Cemiplimab-Monotherapie hätte eine Unterschätzung des Therapieeffektes von Cemiplimab und damit eine Verzerrung des Ergebnisses zur Folge. Die Ergebnisse zum Datenschnitt 01. März 2020, die diesem Nutzendossier zugrunde liegen, berücksichtigen jedoch ausschließlich die Daten aus den beiden Studienarmen, Cemiplimab-Monotherapie und CTx vor Therapiewechsel. Ein möglicher Einfluss des zu einem späteren Zeitpunkt vollzogenen Therapiewechsels von CTx zu Cemiplimab-Monotherapie auf das Verzerrungspotenzial kann somit ausgeschlossen werden. Darüber hinaus lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Studie KEYNOTE 024

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab

(neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) wird das Verzerrungspotenzial der Studie KEYNOTE 024 wie folgt beschrieben (G-BA 2017):

„Das Verzerrungspotential auf Studienebene und des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

Ergebnisse zu Patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung als potentiell hoch verzerrt anzusehen und nur von begrenzter Aussagekraft. Das Verzerrungspotenzial auf diesen Endpunktebenen wird insgesamt jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre“ (G-BA 2017).

Studie KEYNOTE 042

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) wird das Verzerrungspotenzial der Studie KEYNOTE 042 wie folgt beschrieben (G-BA 2019a):

„Das endpunkübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle Studien als niedrig eingestuft.

[…]

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

[…]

Da für die Endpunkte SUE und immunvermittelte SUE […] sowie immunvermittelte UE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) keine verwertbaren Auswertungen vorliegen, ist eine vollumfängliche Bewertung der Nebenwirkungen erschwert.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt in den Studien KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 aufgrund ihres offenen Studiendesigns zudem ein hohes Verzerrungspotenzial vor“ (G-BA 2019a).

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 4-194: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**	**Gesundheits-bezogene Lebensqualität**	**Nebenwirkungen**
	OS	PFS	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13	UE[a]
R2810-ONC-1624	ja	ja	ja	ja
KEYNOTE 024	ja	ja	ja	ja
KEYNOTE 042	ja	ja	nein	ja

a: Analysen für Patienten mit UE gesamt, SUE, schwere UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3), UE, die zum Therapieabbruch führten.

CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

4.3.2.1.3.1 Endpunkt – 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 drei 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.**

4.3.2.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-195: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Cemiplimab	Pembrolizumab	CTx / SOC
1	R2810-ONC-1624	●		●
1	KEYNOTE 024		●	●
1	KEYNOTE 042		●	●
CTx: Chemotherapie; SOC: Standard of Care				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

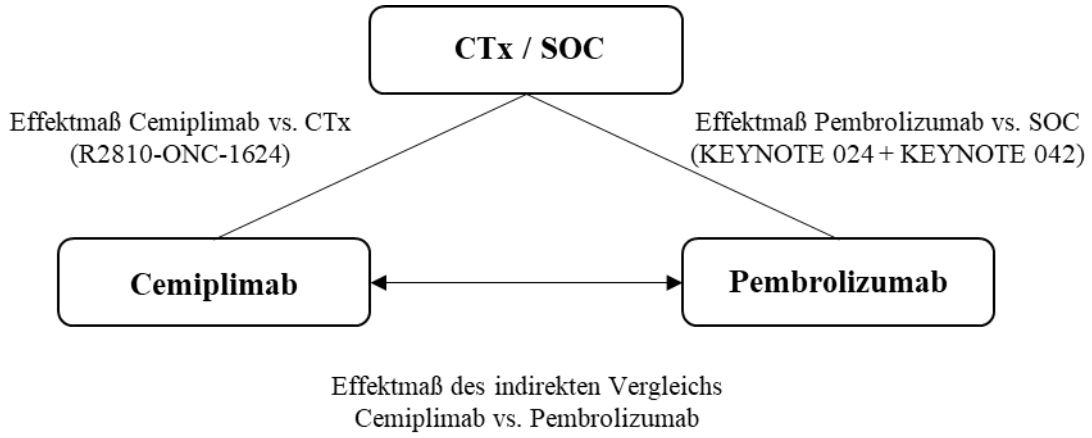


Abbildung 4-231: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher
CTx: Chemotherapie; SOC: Standard of Care

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

Tabelle 4-196: Operationalisierung des Endpunkts OS aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1624	OS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 01. März 2020 wurden zum letzten bekannten Kontaktdatum zensiert. Die Analyse erfolgte anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Zudem wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel), geschätzt. Neben Anzahl der Patienten mit Ereignis bzw. der zensierten Patienten sowie

Studie	Operationalisierung
	medianem OS wurde die geschätzte Überlebensrate über bestimmte Zeitabstände von sechs bis 30 Monaten, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des mITT-1-Sets, das alle randomisierten Patienten mit einer gesicherten PD-L1-Expression von ≥ 50 % einschloss, zum Datenschnitt 01. März 2020.
KEYNOTE 024	Für die Studie KEYNOTE 024 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) vor. Der Hersteller beschreibt die Operationalisierung des Endpunkts OS in Modul 4 wie folgt: „Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle zwei Monate bis zum Tod nachbeobachtet“ (MSD 2017)
KEYNOTE 042	Für die Studie KEYNOTE 042 liegen Informationen aus zwei Nutzenbewertungs-verfahren (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447 und 2019-04-01-D-448) vor. Der Hersteller beschreibt die Operationalisierung des Endpunkts OS in Modul 4B wie folgt: „Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle zwei Monate bis zum Tod nachbeobachtet“ (MSD 2019a). Die Beschreibung der Operationalisierung des Endpunkts OS in Modul 4C lautet wie folgt: „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“ (MSD 2019b).
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)	

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 4-197: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1624	niedrig	nein	ja	ja	ja	Niedrig
KEYNOTE 024	niedrig	nein	ja	ja	ja	Niedrig
KEYNOTE 042	niedrig	nein	ja	ja	ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie R2810-ONC-1624

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund der Definition des Ereignisses auch bei offenem Studiendesign ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des mITT-1-Set (PD-L1 ≥ 50 %). Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft.

Studie KEYNOTE 024

Für die Studie KEYNOTE 024 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) vor. In den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) stuft der G-BA das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig ein (G-BA 2017).

Studie KEYNOTE 042

Für die Studie KEYNOTE 042 liegen Informationen aus zwei Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447 (Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) und mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448 (Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) vor. In den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-

kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) beschreibt der G-BA das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS wie folgt (G-BA 2019a):

„Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft“ (G-BA 2019a).

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

Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx
	N[a]	Ereignis, n (%)	N[a]	Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]
Studie R2810-ONC-1624 (Datenschnitt, 01.03.2020)					
OS					
Gesamtpopulation	283	70 (24,7)	280	105 (37,5)	0,57 [0,42; 0,77]
Plattenepithel	122	30 (24,6)	121	48 (39,7)	0,48 [0,30; 0,77]
Nicht-Plattenepithel	161	40 (24,8)	159	57 (35,8)	0,64 [0,43; 0,96]

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (mITT-1)
CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
(Regeneron 2021d; Sanofi 2021b)

Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab

Endpunkt	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC
	N[a]	Ereignis, n (%)	N[a]	Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]
Studie KEYNOTE 024 (Datenschnitt, 09.05.2016)					
OS					
Gesamtpopulation	154	44 (28,6)	151	64 (42,4)	0,60 [0,41; 0,89]

Endpunkt	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC
	N[a]	Ereignis, n (%)	N[a]	Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]
Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt, 26.02.2018)					
OS					
Plattenepithel	57	35 (61,4)	63	50 (79,4)	0,60 [0,39; 0,94]
Nicht-Plattenepithel	90	54 (60,0)	86	52 (60,5)	0,88 [0,60; 1,30]

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pembrolizumab.
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT)
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SOC: Standard of Care; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie
(MSD 2017, 2019a, 2019b; Sanofi 2021b)

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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-200: Ergebnis für den Endpunkt OS aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	**Cemiplimab vs. CTx**	**Pembrolizumab vs. SOC**		**Cemiplimab vs. Pembrolizumab**	
		HR [95 %-KI]		**HR [95 %-KI][a]**	
	HR [95 %-KI]	**KEYNOTE 024**	**KEYNOTE 042**	**KEYNOTE 024**	**KEYNOTE 042**
OS					
Gesamtpopulation	0,57 [0,42; 0,77]	0,60 [0,41; 0,89]	k.A.	0,94 [0,58; 1,54]	k.A.
Plattenepithel	0,48 [0,30; 0,77]	k.A	0,60 [0,39; 0,94]	k.A	0,81 [0,43; 1,52]
Nicht-Plattenepithel	0,64 [0,43; 0,96]	k.A	0,88 [0,60; 1,30]	k.A	0,73 [0,42; 1,27]

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Indirekter Vergleich nach Bucher

CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; k.A: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SOC: Standard of Care

(MSD 2017, 2019a, 2019b; Regeneron 2020b; Sanofi 2021b)

Im Endpunkt OS zeigte sich für die Zeit bis zum Tod aus jeglichem Grund unter Cemiplimab gegenüber Pembrolizumab ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil (Tabelle 4-200).

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt OS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

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 Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-201: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Cemiplimab	Pembrolizumab	CTx / SOC
1	R2810-ONC-1624	●		●
1	KEYNOTE 024		●	●
1	KEYNOTE 042		●	●
CTx: Chemotherapie; SOC: Standard of Care				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

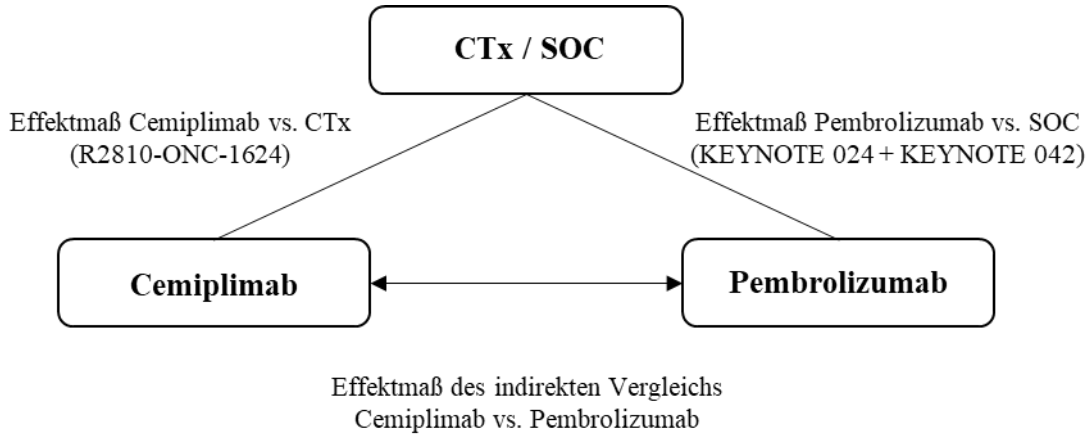


Abbildung 4-232: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher
CTx: Chemotherapie; SOC: Standard of Care

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

Tabelle 4-202: Operationalisierung des Endpunkts PFS aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1624	PFS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmalig dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches der beiden Ereignisse früher eintrat. Zur Zensierung von Patienten wurde folgendes Procedere beschlossen: • Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod im Studienverlauf wurden zum letzten Untersuchungszeitpunkt zensiert, zu dem eine Tumorbeurteilung vorlag.

Studie	Operationalisierung
	• Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Tumorbewertung vor oder zu Beginn der antineoplastischen Folgetherapie zensiert. • Patienten, die ihre Einwilligungserklärung vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation zurückzogen und für die demzufolge keine Tumorbewertung nach Baseline vorlag, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert. • Patienten ohne verfügbare Tumorbewertung nach Randomisierung, die noch lebten, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert. Die Bestimmung des PFS basierte auf bildgebenden Verfahren anhand der RECIST 1.1-Kriterien. Ein verblindetes IRC nahm die Bewertung des Endpunkts vor. Die Analyse erfolgte anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Zudem wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression , stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel), geschätzt. Neben Anzahl der Patienten mit Ereignis bzw. der zensierten Patienten sowie medianer PFS-Dauer wurde die geschätzte Progressionsfreiheit über bestimmte Zeitabstände von sechs bis 30 Monaten, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des mITT-1-Sets, das alle randomisierten Patienten mit einer gesicherten PD-L1-Expression von ≥ 50 % einschloss, zum Datenschnitt 01. März 2020.
KEYNOTE 024	Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist definiert als der Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Analyse des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung basiert auf der ITT-Population. (MSD 2017)
KEYNOTE 042	Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist definiert als der Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheits-progression oder Tod jeglicher Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Analyse des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung basiert auf der ITT-Population. (MSD 2019a). Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist definiert als der Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Analyse des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung basiert auf der ITT-Population. (MSD 2019b).
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)	

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 4-203: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1624	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 024	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 042	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie R2810-ONC-1624

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS ist als niedrig einzustufen, da die endgültige Bewertung durch ein verblindetes IRC auf Basis klar definierter, objektiver Kriterien (RECIST 1.1) erfolgte. Eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen konnte somit auch bei dem offenen Studiendesign ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Zur Analyse wurde das mITT-1-Set (PD-L1-Expression ≥ 50%) herangezogen. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft

Studie KEYNOTE 024

Für die Studie KEYNOTE 024 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) vor.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt PFS wird als niedrig eingestuft.

Studie KEYNOTE 042

Für die Studie KEYNOTE 042 liegen Informationen aus zwei Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447 (Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) und mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448 (Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) vor.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS wird als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx
	N[a]	Ereignis, n (%)	N[a]	Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]
Studie R2810-ONC-1624 (Datenschnitt, 01.03.2020)					
PFS					
Gesamtpopulation	283	147 (51,9%)	280	197 /70,4%)	0,54 [0,43, 0.68]
Plattenepithel	122	67 (54,9%)	121	90 (74,4%)	0,48 [0,34; 0,67]
Nicht-Plattenepithel	161	80 (49,7%)	159	107 (67,3%)	0,60 [0,44; 0,81]

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (mITT-1)

CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

(Regeneron 2021d; Sanofi 2021b)

Tabelle 4-205: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab

Endpunkt	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC
	N[a]	Ereignis, n (%)	N[a]	Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]
Studie KEYNOTE 024 (Datenschnitt, 09.05.2016)					
PFS					
Gesamtpopulation	154	k.A	151	k.A	0,50 [0,37; 0,68]

Endpunkt	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC
	N[a]	Ereignis, n (%)	N[a]	Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]
Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt, 26.02.2018)					
PFS					
Plattenepithel	57	48 (84,2%)	63	54 (85,7%)	0,67 [0,45; 1,01]
Nicht-Plattenepithel	90	70 (77,8%)	86	64 (74,4%)	0,98 [0,70; 1,39]

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pembrolizumab.
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT)
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SOC: Standard of Care; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie
(MSD 2017, 2019a, 2019b; Sanofi 2021b)

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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-206: Ergebnis für den Endpunkt PFS aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	Cemiplimab vs. CTx HR [95 %-KI]	Pembrolizumab vs. SOC HR [95 %-KI]		Cemiplimab vs. Pembrolizumab HR [95 %-KI][a]	
		KEYNOTE 024	KEYNOTE 042	KEYNOTE 024	KEYNOTE 042
PFS					
Gesamtpopulation	0,54 [0,43; 0,68]	0,50 [0,37; 0,68]	k.A	1,08 [0,74; 1,58]	k.A
Plattenepithel	0,48 [0,34; 0,67]	k.A	0,67 [0,45; 1,01]	k.A	0,72 [0,42; 1,21]

Endpunkt	Cemiplimab vs. CTx HR [95 %-KI]	Pembrolizumab vs. SOC HR [95 %-KI]		Cemiplimab vs. Pembrolizumab HR [95 %-KI][a]	
		KEYNOTE 024	KEYNOTE 042	KEYNOTE 024	KEYNOTE 042
Nicht-Plattenepithel	0,60 [0,44; 0,81]	k.A	0,98 [0,70; 1,39]	k.A	0,61 [0,39; 0,96]

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Indirekter Vergleich nach Bucher
CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; k.A: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SOC: Standard of Care
(MSD 2017, 2019b, 2019a; Regeneron 2020b; Sanofi 2021b)

Für den Endpunkt PFS zeigte sich für die Zeit bis zur Progression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem welches Ereignis früher eintritt, unter Cemiplimab gegenüber Pembrolizumab kein Unterschied im Vergleich von Studie R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 in der plattenepithelialen Teilpopulation. Für den Vergleich von R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 in der nicht-plattenepithelialen Teilpopulation ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Cemiplimab und Pembrolizumb mit einem HR von 0,61 [95 %-KI: 0,39; 0,96] zugunsten von Cemiplimab. (Tabelle 4-206).

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt PFS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

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 Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-207: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Cemiplimab	Pembrolizumab	CTx / SOC
1	R2810-ONC-1624	●		●
1	KEYNOTE 024		●	●
CTx: Chemotherapie; SOC: Standard of Care				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

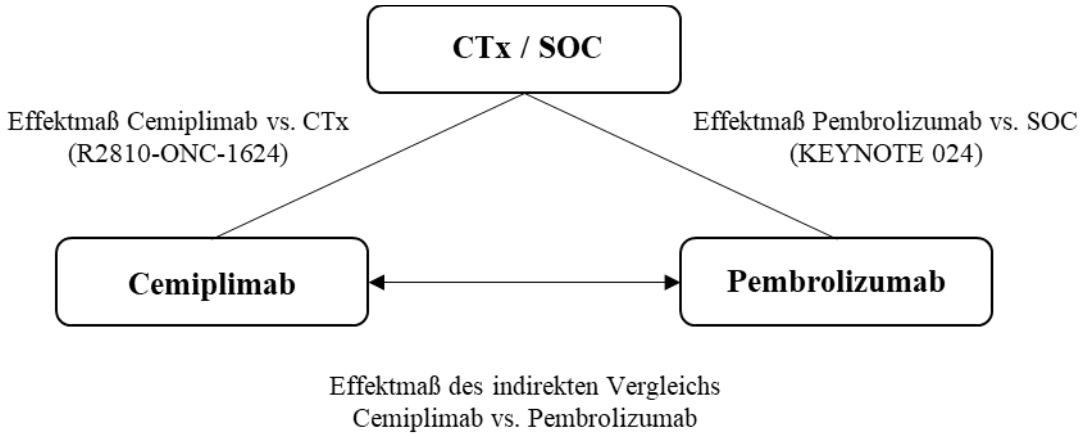


Abbildung 4-233: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher
CTx: Chemotherapie; SOC: Standard of Care

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

Tabelle 4-208: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1624	Der EORTC QLQ-C30 wurde als spezifischer Fragebogen zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität von Krebspatienten angewandt. Die Kategorie Morbidität wird über folgende Symptomskalen und Einzelfragen erfasst: Symptomskalen (7 Fragen) 10. Erschöpfung / Fatigue (Fragen 10, 12, 18) 11. Schmerz (Fragen 9, 19) 12. Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14, 15) Einzelfragen (6 Fragen) 13. Dyspnoe (Frage 8) 14. Schlaflosigkeit (Frage 11) 15. Appetitverlust (Frage 13) 16. Obstipation (Frage 16) 17. Diarrhoe (Frage 17) 18. Finanzielle Probleme (Frage 28)

Studie	Operationalisierung
	Die Bewertung der Fragen erfolgt über einen Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr. Zur Berechnung werden die Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verschlechterung des Patientenempfindens. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) wurde als MID festgelegt. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus. Die Time-to-Event-Analysen erfolgten anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Zudem wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel), geschätzt. Neben Anzahl der Patienten mit Ausprägung bzw. der zensierten Patienten wurde die mediane Dauer bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des mITT-1-Sets, das alle randomisierten Patienten mit einer gesicherten PD-L1-Expression von ≥ 50 % einschloss, und für die zum Datenschnitt 01. März 2020 zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag.
KEYNOTE 024	Für die Studie KEYNOTE 024 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) vor. Der Hersteller beschreibt die Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik in Modul 4 wie folgt: „Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte. Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 9 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 herangezogen. Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 3, 6, 15, 24 und 33 sowie bei 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 allgemeinen Gesundheitszustand zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Durchfall (Diarrhö) und finanzielle Schwierigkeiten. 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 werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden“ (MSD 2017).
KEYNOTE 042	Nicht erhoben.
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-C30: elektronischer EORTC QLQ-C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale bedeutsame Differenz (*minimal important difference*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)	

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 4-209: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
R2810-ONC-1624	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
KEYNOTE 024	niedrig	nein	nein*	ja	nein	hoch
*Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie R2810-ONC-1624

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 wird als hoch eingestuft, da die Patienten die Beurteilung ihrer Krankheitssymptomatik mit Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation vornahmen. Zudem bestand die Möglichkeit einer informativen Zensierung. Für die Analyse wurden diejenigen Patienten aus dem mITT-1-Set (PD-L1-Expression ≥ 50%) berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl die Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung des EORTC QLQ-C30 verfügbar waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren.

Studie KEYNOTE 024

Für die Studie KEYNOTE 024 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) vor. In den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) beschreibt der G-BA das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) wie folgt (G-BA 2017):

„Geringe Rücklaufquoten, ein hoher Anteil an informativen Zensierungen und die unverblindete Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte führen für die Symptomatik zu einem hohen Verzerrungspotential“ (G-BA 2017).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-210: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Cemiplimab**		**CTx**		**Cemiplimab vs. CTx**
	N[a]	**Ereignis, n (%)**	**N[a]**	**Ereignis, n (%)**	**HR [95 %-KI]**
Studie R2810-ONC-1624 (Datenschnitt, 01.03.2020)					
Erschöpfung/Fatigue	283	124 (43,8)	280	144 (51,4)	0,66 [0,52; 0,84]
Schmerz	283	101 (35,7)	280	100 (35,7)	0,75 [0,56; 0,99]
Übelkeit/Erbrechen	283	79 (27,9)	280	121 (43,2)	0,46 [0,34; 0,61]
Dyspnoe	283	81 (28,6)	280	79 (28,2)	0,84 [0,61; 1,15]
Insomnie	283	93 (32,9)	280	85 (30,4)	0,88 [0,65; 1,18]
Appetitverlust	283	88 (31,1)	280	107 (38,2)	0,57 [0,43; 0,77]
Obstipation	283	69 (24,4)	280	81 (28,9)	0,66 [0,48; 0,91]
Diarrhoe	283	67 (23,7)	280	56 (20,0)	0,90 [0,62; 1,30]
Finanzielle Probleme	283	84 (29,7)	280	76 (27,1)	0,83 [0,60; 1,14]

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (mITT-1)

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

(Regeneron 2021d; Sanofi 2021b)

Tabelle 4-211: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab

Endpunkt	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC
	N[a]	Ereignis, n (%)	N[a]	Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]
Studie KEYNOTE 024 (Datenschnitt, 09.05.2016)					
Erschöpfung/Fatigue	151	72 (47,7)	148	84 (56,8)	0,71 [0,51; 0,97]
Schmerz	151	68 (45,0)	148	72 (48,6)	0,72 [0,51; 1,01]
Übelkeit/Erbrechen	151	37 (24,5)	148	62 (41,9)	0,39 [0,25; 0,59]
Dyspnoe	151	40 (26,5)	148	52 (35,1)	0,63 [0,42; 0,96]
Insomnie	151	50 (33,2)	148	57 (38,5)	0,70 [0,48; 1,03]
Appetitverlust	151	41 (27,2)	148	58 (39,2)	0,56 [0,37; 0,83]
Obstipation	151	44 (29,1)	148	66 (44,6)	0,49 [0,33; 0,73]
Diarrhoe	151	32 (21,2)	148	41 (27,7)	0,63 [0,40; 1,01]
Finanzielle Probleme	151	33 (21,9)	148	42 (28,4)	0,59 [0,37; 0,94]

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pembrolizumab.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS)

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SOC: Standard of Care; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

(MSD 2017; Sanofi 2021b)

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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-212: Ergebnis für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	**Cemiplimab vs. CTx** **HR [95 %-KI]**	**Pembrolizumab vs. SOC** **HR [95 %-KI]**	**Cemiplimab vs. Pembrolizumab** **HR [95 %-KI][a]**
Erschöpfung/Fatigue	0,66 [0,52; 0,84]	0,71 [0,51; 0,97]	0,93 [0,62; 1,39]
Schmerz	0,75 [0,56; 0,99]	0,72 [0,51; 1,01]	1,04 [0,66; 1,62]
Übelkeit/Erbrechen	0,46 [0,34; 0,61]	0,39 [0,25; 0,59]	1,17 [0,70; 1,97]
Dyspnoe	0,84 [0,61; 1,15]	0,63 [0,42; 0,96]	1,33 [0,79; 2,23]
Insomnie	0,88 [0,65; 1,18]	0,70 [0,48; 1,03]	1,25 [0,77; 2,03]
Appetitverlust	0,57 [0,43; 0,77]	0,56 [0,37; 0,83]	1,02 [0,62; 1,68]
Obstipation	0,66 [0,48; 0,91]	0,49 [0,33; 0,73]	1,34 [0,80; 2,24]
Diarrhoe	0,90 [0,62; 1,30]	0,63 [0,40; 1,01]	1,43 [0,79; 2,58]
Finanzielle Probleme	0,83 [0,60; 1,14]	0,59 [0,37; 0,94]	1,41 [0,80; 2,48]

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Indirekter Vergleich nach Bucher

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SOC: Standard of Care

Quelle: (Sanofi 2021b)

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte zeigten sich für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Cemiplimab und der ZVT Pembrolizumab (Tabelle 4-212).

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

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 Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-213: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Cemiplimab	Pembrolizumab	CTx / SOC
1	R2810-ONC-1624	●		●
1	KEYNOTE 024		●	●
CTx: Chemotherapie; SOC: Standard of Care				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

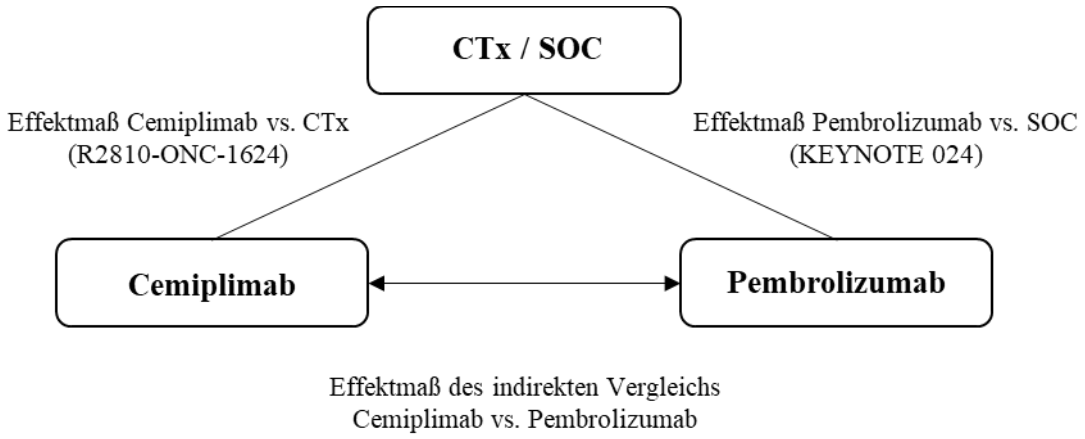


Abbildung 4-234: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher
CTx: Chemotherapie; SOC: Standard of Care

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

Tabelle 4-214: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-LC13 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Operationalisierung

R2810-ONC-1624	Der EORTC QLQ-LC13 stellt das lungenkrebsspezifische Modul zum Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 dar. Er beinhaltet 13 Fragen, mit denen der Patient seine Symptome und behandlungsbedingten Probleme während der vergangenen Woche bewertet. Die Fragen adressieren die folgenden Kategorien:
	• Husten (1 Frage)
	• Hämoptoe (1 Frage)
	• Dyspnoe (3 Fragen)
	• Behandlungsbedingte Symptome (je 1 Frage)
	  ○ Mundschmerzen
	  ○ Dysphagie
	  ○ Periphere Neuropathie
	  ○ Alopezie
	• Schmerzen (je 1 Frage)
	  ○ Brust
	  ○ Arm/Schulter
	  ○ andere
	Wie beim Kernfragebogen werden die einzelnen Fragen mit einem Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr bewertet. Die Berechnung erfolgt über Transformation der Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100. Ein höherer Punktwert korreliert mit einem schlechteren Patientenempfinden. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) ist die wissenschaftlich anerkannte MID für die EORTC-QLQ-C30 und stellt das Responder-Kriterium für die Time-to-Event Analysen dar.
	Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus.
	Die Time-to-Event-Analysen erfolgten anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Zudem wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel), geschätzt. Neben Anzahl der Patienten mit Ausprägung bzw. der zensierten Patienten wurde die mediane Dauer bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.
	Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des mITT-1-Sets, das alle randomisierten Patienten mit einer gesicherten PD-L1-Expression von ≥ 50 % einschloss, und für die zum Datenschnitt 01. März 2020 zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag.

KEYNOTE 024	Für die Studie KEYNOTE 024 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungs-verfahren (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) vor. Der Hersteller beschreibt die Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik in Modul 4 wie folgt: „Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte. Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 10 Symptomskalen des eEORTC QLQ-LC13 Fragebogens Version 1.0 herangezogen. Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 3, 6, 15, 24 und 33 sowie bei Studienabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten zu Beginn ihrer Studienvisite die Fragebögen in einer in ihre Landessprache übersetzten, validierten Version selbstständig aus. Somit wird eine eventuelle Beeinflussung des Patienten durch Untersuchungsergebnisse oder durch das Studienpersonal vermieden.

Studie	Operationalisierung
	Der EORTC QLQ-LC13 umfasst 13 Fragen zur Erhebung von Lungenkrebs-assoziierten Symptomen: Dyspnoe (3 Fragen), Schmerzen (Brust), Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere), Husten und Hämoptoe, behandlungsbedingte Symptome (Mundschmerzen, Dysphagie, periphere Neuropathie und Alopezie). Die Antwortkategorien sowie der Auswertungsansatz des EORTC QLQ-LC13 sind identisch zu jenen des EORTC QLQ-C30.“ (MSD 2017).
KEYNOTE 042	Nicht erhoben.
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: EORTC QLQ-Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale bedeutsame Differenz (*minimal important difference*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*);	

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 4-215: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1624	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
KEYNOTE 024	niedrig	nein	nein*	ja	nein	hoch
*Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie R2810-ONC-1624

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 wird als hoch eingestuft, da die Patienten die Beurteilung ihrer Symptome und behandlungsbedingten Probleme mit Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation vornahmen. Zudem bestand die Möglichkeit einer informativen Zensierung. Für die Analyse wurden diejenigen Patienten aus dem mITT-1-Set (PD-L1-Expression ≥ 50%) berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl die Baseline- als auch mindestens eine

Post-Baseline-Erhebung des EORTC QLQ-LC13 verfügbar waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren

Studie KEYNOTE 024

Für die Studie KEYNOTE 024 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) vor. In den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) beschreibt der G-BA das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) wie folgt (G-BA 2017):

„Geringe Rücklaufquoten, ein hoher Anteil an informativen Zensierungen und die unverblindete Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte führen für die Symptomatik zu einem hohen Verzerrungspotential“ (G-BA 2017).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-216: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx
	N[a]	Ereignis, n (%)	N[a]	Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]
Studie R2810-ONC-1624 (Datenschnitt, 01.03.2020)					
Husten	283	82 (29,0)	280	68 (24,3)	1,06 [0,76; 1,47]
Hämoptoe	283	42 (14,8)	280	40 (14,3)	0,77 [0,49; 1,21]
Dyspnoe	283	130 (45,9)	280	118 (42,1)	0,94 [0,73; 1,22]
Mundschmerzen	283	46 (16,3)	280	54 (19,3)	0,61 [0,40; 0,91]
Dysphagie	283	46 (16,3)	280	47 (16,8)	0,73 [0,48; 1,11]
Periphere Neuropathie	283	82 (29,0)	280	115 (41,1)	0,46 [0,35; 0,62]
Alopezie	283	44 (15,5)	280	138 (49,2)	0,18 [0,13; 0,26]
Schmerzen (Brust)	283	61 (21,6)	280	78 (27,9)	0,59 [0,42; 0,83]
Schmerzen (Arm/Schulter)	283	82 (29,0)	280	78 (27,9)	0,88 [0,64; 1,20]

Endpunkt	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx
	N[a]	Ereignis, n (%)	N[a]	Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]
Schmerzen (andere)	283	90 (31,8)	280	77 (27,5)	0,91 [0,67; 1,24]

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (mITT-1)

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire -Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

(Regeneron 2020b, 2021d; Sanofi 2021b)

Tabelle 4-217: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab

Endpunkt	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC
	N[a]	Ereignis, n (%)	N[a]	Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]
Studie KEYNOTE 024 (Datenschnitt, 09.05.2016)					
Husten	151	45 (29,8)	148	50 (33,8)	0,75 [0,50; 1,14]
Hämoptoe	151	11 (7,3)	148	15 (10,1)	0,59 [0,27; 1,29]
Dyspnoe	151	65(43,0)	148	66 (44,6)	0,88 [0,62; 1,24]
Mundschmerzen	151	24 (15,9)	148	46 (31,1)	0,33 [0,20; 0,54]
Dysphagie	151	23 (15,2)	148	39 (26,4)	0,44 [0,26; 0,74]
Periphere Neuropathie	151	44 (29,1)	148	63 (42,6)	0,49 [0,33; 0,73]
Alopezie	151	14 (9,3)	148	73 (49,3)	0,09 [0,05; 0,17]
Schmerzen (Brust)	151	28 (18,5)	148	37 (25,0)	0,62 [0,38; 1,02]
Schmerzen (Arm/Schulter)	151	47 (31,1)	148	36 (24,3)	1,11 [0,71; 1,72]
Schmerzen (andere)	151	68 (45,0)	148	62 (41,9)	0,9 [0,63; 1,28]

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pembrolizumab.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS)

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire -Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SOC: Standard of Care; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Endpunkt	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC
	N[a]	Ereignis, n (%)	N[a]	Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]
(MSD 2017; Sanofi 2021b)					

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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-218: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	Cemiplimab vs. CTx HR [95 %-KI]	Pembrolizumab vs. SOC HR [95 %-KI]	Cemiplimab vs. Pembrolizumab HR [95 %-KI][a]
Husten	1,06 [0,76; 1,47]	0,75 [0,50; 1,14]	1,41 [0,83; 2,39]
Hämoptoe	0,77 [0,49; 1,21]	0,59 [0,27; 1,29]	1,31 [0,53; 3,23]
Dyspnoe	0,94 [0,73; 1,22]	0,88 [0,62; 1,24]	1,07 [0,70; 1,65]
Mundschmerzen	0,61 [0,40; 0,91]	0,33 [0,20; 0,54]	1,84 [0,97; 3,50]
Dysphagie	0,73 [0,48; 1,11]	0,44 [0,26; 0,74]	1,65 [0,84; 3,24]
Periphere Neuropathie	0,46 [0,35; 0,62]	0,49 [0,33; 0,73]	0,94 [0,58; 1,55]
Alopezie	0,18 [0,13; 0,26]	0,09 [0,05; 0,17]	2,02 [0,99; 4,10]
Schmerzen (Brust)	0,59 [0,42; 0,83]	0,62 [0,38; 1,02]	0,95 [0,52; 1,74]
Schmerzen (Arm/Schulter)	0,88 [0,64; 1,20]	1,11 [0,71; 1,72]	0,79 [0,46; 1,36]
Schmerzen (andere)	0,91 [0,67; 1,24]	0,90 [0,63; 1,28]	1,01 [0,63; 1,62]

Endpunkt	Cemiplimab vs. CTx HR [95 %-KI]	Pembrolizumab vs. SOC HR [95 %-KI]	Cemiplimab vs. Pembrolizumab HR [95 %-KI][a]
Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Indirekter Vergleich nach Bucher CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire -Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SOC: Standard of Care Quelle: (Sanofi 2021b)			

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte zeigten sich für die Symptome des EORTC QLQ-LC13 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Cemiplimab und der ZVT Pembrolizumab (Tabelle 4-218).

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

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.

4.3.2.1.3.1.5 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-219: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Cemiplimab	Pembrolizumab	CTx / SOC
1	R2810-ONC-1624	●		●
1	KEYNOTE 024		●	●
CTx: Chemotherapie; SOC: Standard of Care				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

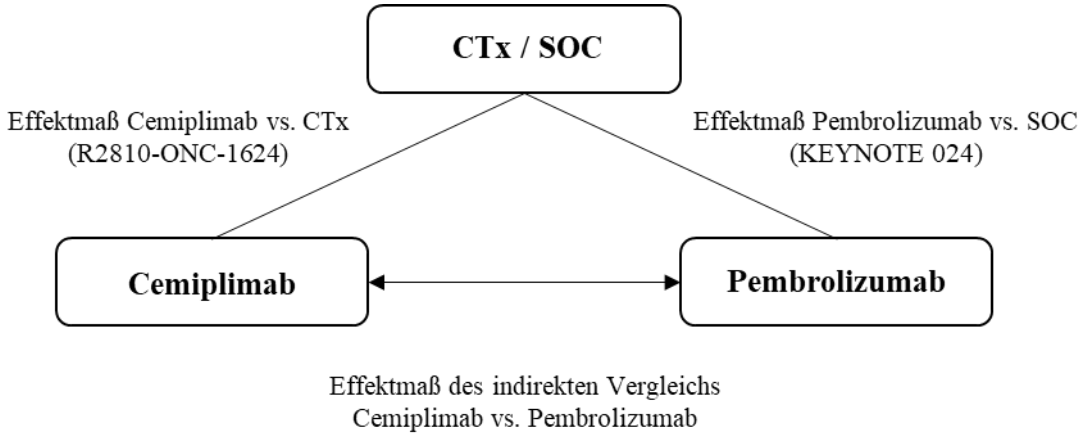


Abbildung 4-235: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher
CTx: Chemotherapie; SOC: Standard of Care

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

Tabelle 4-220: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1624	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EORTC QLQ-C30 über folgende Funktionsskalen (15 Fragen) erfasst: 1. Physische Funktion (Fragen 1 – 5) 2. Rollenfunktion (Fragen 6, 7) 3. Emotionale Funktion (Fragen 21 – 24) 4. Kognitive Funktion (Fragen 20, 25) 5. Soziale Funktion (Fragen 26, 27) Zusätzlich enthält der EORTC QLQ-C30 zwei Fragen (29, 30) zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität. Die Fragen zu den Funktionsskalen werden mit einem Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr, die beiden Fragen zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität auf einer Skala von 1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet bewertet. Die Berechnung erfolgt über Transformation der Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verbesserung des Patientenempfindens. Eine Veränderung gegenüber Baseline um 10 Punkte (alle Skalen) ist die wissenschaftlich anerkannte MID für die EORTC-QLQ-C30 und stellt das Responder-Kriterium für die Time-to-Event Analysen dar. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus. Die Time-to-Event-Analysen erfolgten anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Zudem wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel), geschätzt. Neben Anzahl der Patienten mit Ausprägung bzw. der zensierten Patienten wurde die mediane Dauer bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des mITT-1-Sets, das alle randomisierten Patienten mit einer gesicherten PD-L1-Expression von ≥ 50 %

Studie	Operationalisierung
	einschloss, und für die zum Datenschnitt 01. März 2020 zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag.
KEYNOTE 024	Für die Studie KEYNOTE 024 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) vor. Der Hersteller beschreibt die Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität in Modul 4 wie folgt: „Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zur Einschätzung der Lebensqualität werden die 5 Funktionsskalen und die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand des eEORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 herangezogen. Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 3, 6, 15, 24 und 33 sowie bei 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 allgemeinen Gesundheitszustand zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion beschreiben die Funktionsskalen. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (=1) bis „ausgezeichnet“ (=7) reicht. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den allgemeinen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen“ (MSD 2017).
KEYNOTE 042	Nicht erhoben.
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; eEORTC QLQ-C30: elektronischer EORTC QLQ-C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimale bedeutsame Differenz (*minimal important difference*); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*);	

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 4-221: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1624	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
KEYNOTE 024	niedrig	nein	nein*	ja	nein	hoch
*Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie R2810-ONC-1624

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wird als hoch eingestuft, da die Patienten die Beurteilung ihrer HRQoL mit Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation vornahmen. Zudem bestand die Möglichkeit einer informativen Zensierung. Für die Analyse wurden diejenigen Patienten aus dem mITT-1-Set (PD-L1 ≥ 50%) berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl die Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung des EORTC QLQ-C30 verfügbar waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren.

Studie KEYNOTE 024

Für die Studie KEYNOTE 024 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) vor. In den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) beschreibt der G-BA das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) wie folgt (G-BA 2017):

„Insgesamt kann aufgrund des hohen Verzerrungspotentials wegen geringer Rücklaufquoten, des hohen Anteils informativer Zensierungen und unverblindeter Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte in der Endpunktkategorie Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie gesehen werden“ (G-BA 2017).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-222: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx
	N[a]	Ereignis, n (%)	N[a]	Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]
Studie R2810-ONC-1624 (Datenschnitt, 01.03.2020)					
Physische Funktion	283	96 (33,9	280	118 (42,1)	0,53 [0,40; 0,70]
Rollenfunktion	283	109 (38,5)	280	122 (43,6)	0,67 [0,51; 0,87]
Emotionale Funktion	283	73 (25,8)	280	87 (31,1)	0,58 [0,42; 0,81]
Kognitive Funktion	283	105 (37,1)	280	112 (40,0)	0,65 [0,49; 0,85]
Soziale Funktion	283	111 (39,2)	280	124 (44,3)	0,60 [0,46; 0,79]
Globaler Gesundheitsstatus/QoL	283	108 (38,2	280	110 (39,3)	0,77 [0,59; 1,01]

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (mITT-1)
CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; QoL: Lebensqualität (*quality of life*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
(Regeneron 2020b, 2021d; Sanofi 2021b)

Tabelle 4-223: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte für die Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab

Endpunkt	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC
	N[a]	Ereignis, n (%)	N[a]	Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]
Studie KEYNOTE 024 (Datenschnitt, 09.05.2016)					
Physische Funktion	151	62 (41,1)	148	77 (52,0)	0,57 [0,41; 0,81]
Rollenfunktion	151	59 (39,1)	148	73 (49,3)	0,62 [0,44; 0,88]
Emotionale Funktion	151	39 (25,8)	148	44 (29,7)	0,71 [0,45; 1,10]

Endpunkt	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC
	N[a]	Ereignis, n (%)	N[a]	Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]
Kognitive Funktion	151	60 (39,7)	148	57 (38,5)	0,85 [0,59; 1,23]
Soziale Funktion	151	51 (33,8)	148	75 (50,7)	0,49 [0,34; 0,70]
Globaler Gesundheitsstatus/QoL	151	57 (37,7)	148	69 (46,6)	0,65 [0,45; 0,93]

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pembrolizumab.
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS)
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SOC: Standard of Care; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie
(MSD 2017; Sanofi 2021b)

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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-224: Ergebnis für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	Cemiplimab vs. CTx HR [95 %-KI]	Pembrolizumab vs. SOC HR [95 %-KI]	Cemiplimab vs. Pembrolizumab HR [95 %-KI][a]
Physische Funktion	0,53 [0,40; 0,70]	0,57 [0,41; 0,81]	0,93 [0,60; 1,44]
Rollenfunktion	0,67 [0,51; 0,87]	0,62 [0,44; 0,88]	1,07 [0,69; 1,66]
Emotionale Funktion	0,58 [0,42; 0,81]	0,71 [0,45; 1,10]	0,82 [0,47; 1,43]

Endpunkt	Cemiplimab vs. CTx HR [95 %-KI]	Pembrolizumab vs. SOC HR [95 %-KI]	Cemiplimab vs. Pembrolizumab HR [95 %-KI][a]
Kognitive Funktion	0,65 [0,49; 0,85]	0,85 [0,59; 1,23]	0,76 [0,48; 1,20]
Soziale Funktion	0,60 [0,46; 0,79]	0,49 [0,34; 0,70]	1,23 [0,79; 1,92]
Globaler Gesundheitsstatus/QoL	0,77 [0,59; 1,01]	0,65 [0,45; 0,93]	1,19 [0,76; 1,87]

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Indirekter Vergleich nach Bucher

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); SOC: Standard of Care

Quelle: (Sanofi 2021b)

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte zeigten sich für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Cemiplimab und der ZVT Pembrolizumab (Tabelle 4-224).

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

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.

4.3.2.1.3.1.6 Endpunkt Nebenwirkungen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-225: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Cemiplimab	Pembrolizumab	CTx / SOC
1	R2810-ONC-1624	●		●
1	KEYNOTE 024		●	●
1	KEYNOTE 042		●	●
CTx: Chemotherapie; SOC: Standard of Care				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

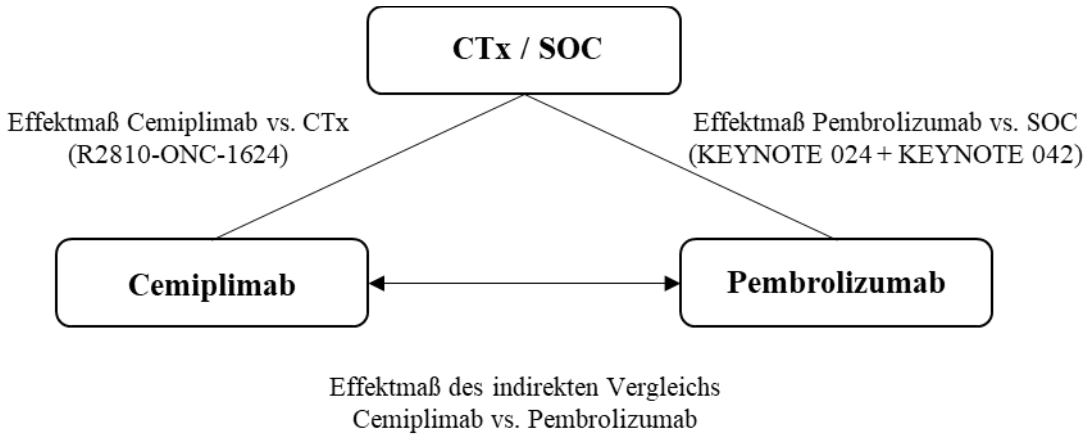


Abbildung 4-236: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher
CTx: Chemotherapie; SOC: Standard of Care

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

Tabelle 4-226: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1624	Es wurden alle UE vom Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 90 Tage nach der letzten Infusion oder bis einen Tag, bevor die Patienten aus dem CTx-Arm ihre erste Cemiplimab-Infusion bzw. die Patienten aus dem Cemiplimab-Arm zusätzlich CTx erhielten oder bis zum Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintrat, erfasst. Vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation wurden ausschließlich SUE als UE, die im Zusammenhang mit einem laut Protokoll erforderlichen Eingriff standen, berichtet. Zusätzlich wurden alle SUE und andere im Zusammenhang mit der Studienmedikation beurteilten UE dokumentiert, die mehr als 90 Tage nach der letzten Infusion auftraten. Zur Kodierung der UE wurde die MedDRA-Version 22.1 herangezogen. Die Kodierung erfolgte hierarchisch von der entsprechenden SOC zum PT. Die Beurteilung des Schweregrades der UE basierte auf der CTCAE-Version 4.03.

Studie	Operationalisierung
	Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt: • UE gesamt • SUE • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • UE, die zum Therapieabbruch führten Die Analyse fand auf Basis des SAF statt, das alle Patienten umfasste, die mindestens eine Infusion der Studienmedikation erhalten hatten. Es wurden absolute und prozentuale Häufigkeiten dargestellt. Patienten ohne Ereignis während der Beobachtungszeit bis zum Datenschnitt 01. März 2020 wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem Informationen über UE vorlagen. Die Time-to-Event-Analysen erfolgten anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Zudem wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, auf Basis eines stratifizierten Proportional-Hazard-Modells (Cemiplimab vs. CTx) geschätzt. Neben Anzahl der Patienten mit Ereignis wurde die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses, jeweils einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und zusätzlich grafisch dargestellt.
KEYNOTE 024	Für die Studie KEYNOTE 024 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) vor. Der Hersteller beschreibt die Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse) in Modul 4A wie folgt[a]: „Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die APaT-Analyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.0) kodiert. Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurde zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen“ (MSD 2017)
KEYNOTE 042	Für die Studie KEYNOTE 042 liegen Informationen aus zwei Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447 und 2019-04-01-D-448) vor. Der Hersteller beschreibt die Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse in Modul 4B wie folgt[b]: „Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die ASaT-Analyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 20.1) kodiert. Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen“ (MSD 2019a).

Studie	Operationalisierung
	Die Beschreibung der Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse in Modul 4C lautet wie folgt[c]: „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 […] • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse […] • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) […] • Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen“ (MSD 2019b).
a: Auszug aus der Operationalisierung in Dossier 4A entsprechend den im indirekten Vergleich berücksichtigten Kategorien. b: Auszug aus der Operationalisierung in Dossier 4B entsprechend den im indirekten Vergleich berücksichtigten Kategorien. c: Auszug aus der Operationalisierung in Dossier 4C entsprechend den im indirekten Vergleich berücksichtigten Kategorien. APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*); PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se	

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 4-227: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1624	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 024	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
KEYNOTE 042	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie R2810-ONC-1624

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen ist als niedrig einzustufen, da die Bewertung der Sicherheit durch ein verblindetes IDMC auf Basis der IDMC-Charter erfolgte (Regeneron 2017). Eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen konnte somit auch bei dem offenen Studiendesign ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP vorab definiert waren. Zur Analyse wurde das SAF herangezogen, das alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Nebenwirkungen als niedrig eingestuft.

Studie KEYNOTE 024

Für die Studie KEYNOTE 024 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) vor. In den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) beschreibt der G-BA das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Nebenwirkungen wie folgt (G-BA 2017):

„Das Verzerrungspotential der vom pU nachgereichten Analysen zu immunvermittelten UE, SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ist wegen hoher Anteile an Beobachtungen mit potenziell informativer Zensierung als hoch anzusehen.

Ein hoher Anteil an Patienten in der Gesamtpopulation hat in beiden Gruppen die Behandlung vorzeitig abgebrochen, UE wurden anschließend nur 30 bzw. SUE nur 90 Tage nachbeobachtet. Da die Behandlungsdauern im Median sehr verschieden sind (7 Monate im Pembrolizumab-

Arm versus 3,5 Monate im platinbasierten Kombinationschemotherapie-Arm) sind auch die Beobachtungszeiten für UE bzw. SUE sehr verschieden zwischen den Behandlungsgruppen. Eine kürzere Beobachtungszeit wegen Behandlungsabbruch kann sich durch eine damit einhergehende informative Zensierung verzerrend auf den geschätzten Effekt auswirken“ (G-BA 2017).

Studie KEYNOTE 042

Für die Studie KEYNOTE 042 liegen Informationen aus zwei Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447 (Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, **nicht-plattenepithelial**, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) und mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448 (Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, **plattenepithelial**, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) vor.

In den Tragenden Gründen des G-BA über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in den beiden neuen AWG wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Nebenwirkungen wie folgt beschrieben (G-BA 2019a, 2019b):

„Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt in den Studien KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 aufgrund ihres offenen Studiendesigns zudem ein hohes Verzerrungspotenzial vor“ (G-BA 2019a).

„Zum anderen ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der Studie KEYNOTE 042 um eine offene Studie handelt und somit teilweise für weitere Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen endpunktspezifisch von einem höheren Verzerrungspotential auf Seiten der Vergleichstherapie als auf Seiten der Intervention ausgegangen werden kann“ (G-BA 2019b).

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

Tabelle 4-228: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx
	N[a]	Ereignis, n (%)	N[a]	Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]
Studie R2810-ONC-1624 (Datenschnitt, 01.03.2020)					
UE gesamt					
Gesamtpopulation	355	313 (88,2)	342	322 (94,2)	0,59 [0,43; 0,60]
Plattenepithel	158	138 (87,3)	146	136 (93,2)	0,46 [0,36; 0,58]

Endpunkt	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx
	N[a]	Ereignis, n (%)	N[a]	Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]
Nicht-Plattenepithel	197	175 (88,8)	196	186 (94,9)158	0,57 [0,46; 0,71]
SUE					
Gesamtpopulation	355	100 (28,2)	342	94 (27,5)	0,76 [0,57; 1,03]
Plattenepithel	158	39 (24,7)	146	32 (21,9)	0,74 [0,45; 1,23]
Nicht-Plattenepithel	197	61 (31,0)	196	62 (31,6)	0,80 [0,56; 1,15]
Schwere UE[b]					
Gesamtpopulation	355	132 (37,2)	342	166/342 (48,5)	0,51 [0,40; 0,65]
Plattenepithel	158	53 (33,5)	146	68 (46,6)	0,43 [0,29; 0,64]
Nicht-Plattenepithel	197	79 (40,1)	196	101 (51,5)	0,58 [0,43; 0,78]
UE, die zum Therapieabbruch führten					
Gesamtpopulation	355	23 (6,5)	342	14 (4,1)	1,10 [0,55; 2,21]
Plattenepithel	158	10 (6,3)	146	7 (4,8)	0,75 [0,25; 2,21]
Nicht-Plattenepithel	197	13 (6,6)	196	7 (3,6)	1,45 [0,57; 3,72]

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (SAF)
b: Schwere UE entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

(Regeneron 2021d; Sanofi 2021b)

Tabelle 4-229: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab

Endpunkt	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC
	N[a]	Ereignis, n (%)	N[a]	Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]
Studie KEYNOTE 024 (Datenschnitt, 09.05.2016)					
UE gesamt					
Gesamtpopulation	154	148 (96,1)	150	145 (96,7)	0,76 [0,60; 0,97]
SUE					
Gesamtpopulation	154	68 (44,4)	150	66 (44,0)	1,00 [0,71; 1,41]
Schwere UE[b]					
Gesamtpopulation	154	82 (53,2)	150	109 (72,7)	0,49 [0,36; 0,66]
UE, die zum Therapieabbruch führten					
Gesamtpopulation	154	14 (9,1)	150	21 (14,0	0,60 [0,31; 1,19]
Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt, 26.02.2018)					
UE gesamt					
Plattenepithel	56	53 (94,6)	62	61 (98,4)	0,48 [0,33; 0,70]
Nicht-Plattenepithel	90	89 (98,9)	79	79 (100,0)	0,54 [0,39; 0,73]
SUE					
Plattenepithel	56	18 (32,1)	62	18 (29,0)	0,89 [0,44; 1,79]
Nicht-Plattenepithel	90	48 (53,3)	70	20 (25,3)	2,37 [1,40; 3,99]
Schwere UE[b]					
Plattenepithel	56	24 (42,9)	62	28 (45,2)	0,44 [0,23; 0,84]
Nicht-Plattenepithel	90	51 (56,7)	79	46 (58,2)	0,85 [0,58; 1,29]
UE, die zum Therapieabbruch führten					
Plattenepithel	56	12 (21,4)	62	10 (16,1)	1,03 [0,39; 2,75]

Endpunkt	Pembrolizumab		SOC		Pembrolizumab vs. SOC
	N[a]	Ereignis, n (%)	N[a]	Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]
Nicht-Plattenepithel	90	17 (18,9)	79	13 (16,5)	1,05 [0,51; 2,17]

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pembrolizumab.
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (APaT)
b: Schwere UE entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3
APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); HR: Hazard Ratio; k.A.: Keine Angabe;
KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*);
SOC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
(MSD 2017, 2019a, 2019b; Sanofi 2021b)

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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-230: Ergebnis für Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	Cemiplimab vs. CTx HR [95 %-KI]	Pembrolizumab vs. SOC HR [95 %-KI]		Cemiplimab vs. Pembrolizumab HR [95 %-KI][a]	
		KEYNOTE 024	KEYNOTE 042	KEYNOTE 024	KEYNOTE 042
UE gesamt					
Gesamtpopulation	0,59 [0,43; 0,60]	0,76 [0,60; 0,97]	k.A.	0,78 [0,58; 1,04]	k.A.
Plattenepithel	0,46 [0,36; 0,58]	k.A.	0,48 [0,33; 0,70]	k.A.	0,95 0,61; 1,49]
Nicht-Plattenepithel	0,57 [0,46; 0,71]	k.A.	0,54 [0,39; 0,73]	k.A.	1,06 [0,73; 1,55]

Endpunkt	Cemiplimab vs. CTx HR [95 %-KI]	Pembrolizumab vs. SOC HR [95 %-KI]		Cemiplimab vs. Pembrolizumab HR [95 %-KI][a]	
		KEYNOTE 024	KEYNOTE 042	KEYNOTE 024	KEYNOTE 042
SUE					
Gesamtpopulation	0,76 [0,57; 1,03]	1,00 [0,71; 1,41]	k.A.	0,76 [0,49; 1,20]	k.A.
Plattenepithel	0,74 [0,45; 1,23]	k.A.	0,89 [0,44; 1,79]	k.A.	0,84 [0,35; 1,98]
Nicht-Plattenepithel	0,80 [0,56; 1,15]	k.A.	2,37 [1,40; 3,99]	k.A.	0,34 [0,18; 0,64]
Schwere UE[b]					
Gesamtpopulation	0,51 [0,40; 0,65]	0,49 [0,36; 0,66]	k.A.	1,04 [0,71; 1,53]	k.A.
Plattenepithel	0,44 [0,29; 0,63]	k.A.	0,44 [0,23; 0,84]	k.A.	0,98 [0,46; 2,09]
Nicht-Plattenepithel	0,58 [0,43; 0,78]	k.A:	0,85 [0,58; 1,29]	k.A.	0,68 [0,41; 1,12]
UE, die zum Therapieabbruch führten					
Gesamtpopulation	1,10 [0,55; 2,21]	0,60 [0,31; 1,19]	k.A.	1,83 [0,69; 4,82]	k.A.
Plattenepithel	0,75 [0,25; 2,21]	k.A.	1,03 [0,39; 2,75]	k.A.	0,72 [0,17; 3,12]
Nicht-Plattenepithel	1,45 [0,57; 3,72]	k.A.	1,05 [0,51; 2,17]	k.A.	1,38 [0,42; 4,53]

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.
a: Indirekter Vergleich nach Bucher
b: Schwere UE entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SOC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
(Sanofi 2021b)

Für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie zugunsten von Cemiplimab. Für UE, schwere UE (entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führten, sowie SUE der Gesamtpopulation und SUE bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Cemiplimab und der ZVT Pembrolizumab registriert (Tabelle 4-230).

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

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.***

Subgruppenanalysen werden für den indirekten Vergleich nicht berichtet, da bereits die Aussagesicherheit des indirekten Vergleichs auf Basis der Gesamtpopulation eingeschränkt ist und maximal die Ableitung von Anhaltspunkten für einen Zusatznutzen erlaubt. Da darüber hinaus für die Studie mit der ZVT keine patientenindividuellen Daten vorliegen, sind aussagekräftige Subgruppenanalysen nicht durchführbar, sodass auf diese verzichtet wird.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])	Post-hoc-Analysen (ja/nein [Zitat])
Studie R2810-ONC-1624			
ja (Regeneron 2020b)	ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2020b) EU-CTR (EU-CTR 0000a) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2019, 2020a, 2020e, 2021a)	ja (Sezer 2021)	ja (Regeneron 2021c, 2021d; Sanofi 2021b)
KEYNOTE 024			
nein	ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2021a) EU-CTR (EU-CTR 0000b) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2020b) Clinical Data EMA (EMA 2018)	ja (Brahmer 2017; Reck 2016; Reck 2019; Reck 2021; Satouchi 2020)	ja (MSD 2017)
KEYNOTE 042			
nein	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2020a) EU-CTR (EU-CTR 0000c) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2016, 2020c, 2021b) AMIce (MSD 2018)	ja (Mok 2019)	ja (MSD 2019b, 2019a)

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/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *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 4-231: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	**Zeitliche Parallelität der Gruppen**	**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
			Patient	**Behandelnde Personen**		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-232: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-233: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-234: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *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

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

Tabelle 4-235: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

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 4-236: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

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.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Cemiplimab ist gemäß Fachinformation indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom

(*non-small cell lung cancer*, NSCLC), das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC (Sanofi 2021a).

Als ZVT für Cemiplimab im oben genannten AWG wurde vom G-BA für alle Patienten Pembrolizumab in Monotherapie festgelegt (G-BA 2020a).

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab im AWG liegt eine klinische Studie vor. Bei der Studie R2810-ONC-1624 handelt es sich um eine laufende, multinationale, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie an Patienten im Alter ab 18 Jahren mit zytologisch oder histologisch gesicherter Diagnose eines lokal fortgeschrittenen (Stadium IIIB oder IIIC) oder metastasierten (Stadium IV) NSCLC mit einer PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen sowie ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen. Die Patienten waren keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie. Für die Erstlinienbehandlung wurden sie im Verhältnis 1:1 entweder Cemiplimab 350 mg q3w oder einem CTx-Regime, bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed (Kombinationen mit Pemetrexed ausschließlich bei Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie), zugeteilt (Tabelle 4-18). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und geografischer Region (Europa, Asien, Rest der Welt). Primäre Wirksamkeitsendpunkte der Studie waren OS und PFS. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten ORR (CR oder PR) und DOR. Diese Endpunkte wurden in letzter Instanz von einem verblindeten IRC bewertet. Zu den weiteren sekundären Endpunkten zählten HRQoL und Nebenwirkungen.

Während der randomisierten Behandlungsphase waren fünf Zwischenanalysen präspezifiziert worden. Durchgeführt wurden die Zwischenanalysen 1 und 2, die nach Eintreten von etwa 33 % sowie 50 % der OS-Ereignisse geplant waren. Der primäre Studienendpunkt OS wurde zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse (Datenschnitt 01. März 2020) erreicht und aufgrund der eindeutigen Überlegenheit von Cemiplimab gegenüber CTx wurde die Studie zu diesem Zeitpunkt vorzeitig beendet. Somit stellen die zum Datenschnitt 01. März 2020 erhobenen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit die Primäranalyse der Studie dar und werden als relevanter Datenschnitt im Dossier abgebildet und zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das mITT-1-Set (PD-L1-Expression ≥ 50%) herangezogen. Dieses Analyseset berücksichtigt gemäß des ITT-Prinzips alle randomisierten Patienten ausgenommen derjenigen, bei denen sich eine PD-L1-Expression ≥ 50% bei einer Nachtestung nicht verifizieren ließ und für die insoweit eine Protokollverletzung vorlag. Die ITT Population und die mITT-1 Population (PD-L1-Expression ≥ 50%) sind hinsichtlich der Baseline-Charakteristika vergleichbar. Die mITT-1 Population (PD-L1-Expression ≥ 50%) umfasst insgesamt 563 Patienten, davon 283 (50,3 %) im Cemiplimab-Arm und 280 (49,7 %) im CTx-Arm (Tabelle 4-19, Tabelle 4-20). Zum Datenschnitt lag die mediane Behandlungsdauer im Cemiplimab-Arm bei 27,1 Wochen und im

CTx-Arm bei 17,7 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt dauerte die Behandlung in den beiden Studienarmen bei 129 (45,6 %) bzw. 45 Patienten (16,1 %) noch an, fünf (1,8 %) bzw. 117 Patienten (41,8 %) hatten die Behandlung komplettiert und 148 (52,3 %) bzw. 110 Patienten (39,3 %) abgebrochen. Weitere neun Patienten, einer (0,4 %) im Cemiplimab-Arm und acht (2,9 %) im CTx-Arm, wurden zwar randomisiert, aber nicht behandelt (Regeneron 2020c).

Die Studie R2810-ONC-1624 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2021). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen. Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgten in der Studie R2810-ONC-1624 adäquat und verdeckt mit Hilfe eines IWRS. Die fehlende Verblindung stellt keinen Grund für eine erhöhte Verzerrung der Studienergebnisse dar, da die patientenrelevanten Endpunkte endgültig von einem verblindeten IRC bewertet wurden. Eine objektive Erhebung der Endpunkte kann somit garantiert werden. Der primäre Endpunkt, Gesamtüberleben, ist per Definitionem des Ereignisses keiner subjektiven Beurteilung unterworfen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP präspezifiziert waren oder, wie bei den Endpunkten aus den Kategorien HRQoL und Nebenwirkungen sowie den Subgruppenanalysen, gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet werden (G-BA 2021). Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG wurden adjustierte indirekte Vergleiche der Studie R2810-ONC-1624 mit den Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 durchgeführt. Dabei wurde jeweils das Verfahren von Bucher verwendet (Bucher 1997). Als Brückenkomparator wurde CTx gewählt, da sowohl die Studie R2810-ONC-1624 als auch die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 CTx-kontrolliert sind.

Für die Studie KEYNOTE 024 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) vor. Die nachfolgende Studienbeschreibung ist den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) entnommen (G-BA 2017).

„Die Studie KEYNOTE 024 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Pembrolizumab und einer platinbasierten Chemotherapie. Es wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasierendem NSCLC eingeschlossen, deren Tumore PD-L1 exprimieren (stark positive PD-L1-Expression: TPS ≥50 %). Die Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (ECOG-Status 0 oder 1) und ihre Tumore sollten keine aktivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen. Die Patienten durften keine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium erhalten haben. Insgesamt wurden

305 Patienten auf die Studienarme randomisiert, 154 Patienten auf den Pembrolizumab-Arm und 151 Patienten auf den Vergleichsarm (platinbasierte Kombinationschemotherapie). Von den 151 Patienten, die im Kontrollarm eine Platinbasierte Chemotherapie erhielten, wurden 47 Patienten (31 %) mit Cisplatin und 103 Patienten (68 %) mit Carboplatin behandelt.“ (G-BA 2017).

Die Studie KEYNOTE 024 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2021). Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde vom G-BA als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential für den primären Endpunkt OS wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential zu patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt anzusehen und nur von begrenzter Aussagekraft. Das Verzerrungspotenzial auf diesen Endpunktebenen wird insgesamt jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre (G-BA 2017).

Für die Studie KEYNOTE 042 liegen Informationen aus zwei Nutzenbewertungsverfahren mit den Vorgangsnummern 2019-04-01-D-447 (Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, **nicht-plattenepithelial**, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) und 2019-04-01-D-448 (Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, **plattenepithelial**, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) vor. Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 wird daher getrennt nach histologischem Subtypus - nicht-plattenepithelial und plattenepithelial - durchgeführt, da für die Nutzenbewertung adäquat aufbereitete Daten, die sowohl Gesamtüberleben, Morbidität und Verträglichkeit berücksichtigen, für die KEYNOTE 042 Studie nur über die beiden Dossiers zu den zwei vorgenannten Nutzenbewertungsverfahren verfügbar sind. Die nachfolgende Beschreibung ist den Tragenden Gründen des G-BA über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in den beiden AWG entnommen (G-BA 2019a, 2019b).

„Bei KEYNOTE 042 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie, die im November 2014 startete und derzeit noch läuft. Es wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC ohne systemische Vorbehandlung mit einer PD-L1-Tumorexpression ≥ 1 % eingeschlossen. Hierbei wurden 1.274 Patienten im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Histologie, geografischer Region, EGOC-PS und PD-L1-Expression in die Behandlungsarme randomisiert – 637 Patienten in den Pembrolizumab-Arm und 637 Patienten in den Kontrollarm mit carboplatinbasierter Kombinationschemotherapie mit Paclitaxel oder Pemetrexed, wobei hier die Eignung für die jeweilige Behandlung vor Randomisierung vom Prüfarzt patientenindividuell entschieden wurde. Der zugrundeliegende Datenschnitt ist der 26. Februar 2018. Die Behandlung der Patienten erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen, bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder des Patienten oder bis zum kompletten Ansprechen. Die

Patienten konnten in beiden Behandlungsarmen nach Abbruch der Studienmedikation mit Folgetherapien behandelt werden. Bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung war ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe nicht explizit Teil des Studiendesigns“ (G-BA 2019b).

Die Studie KEYNOTE 042 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2021). Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde vom G-BA als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential für den primären Endpunkt OS wird als niedrig eingestuft (G-BA 2019a, 2019b).

Die Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 sind hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika intern und untereinander weitgehend homogen (Tabelle 4-192). Bei den Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studien mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen die Effekte einer bestimmten Erstlinientherapie auf die Krankheitsschwere des fortgeschrittenen NSCLC, dessen Tumore eine gesicherte PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen und keine EGFR- oder ALK-positiven Mutationen aufweisen.

Die Unterschiede zwischen den Studien sind nicht so ausgeprägt, dass eine Anpassung der Studienpopulationen für den adjustierten indirekten Vergleich notwendig ist.

Die Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 untersuchen sowohl Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB/IIIC) als auch mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV), während bei der Studie KEYNOTE 024 ausschließlich Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV) berücksichtigt wurden. Ein Ausschluss der Patienten mit NSCLC Stadium IIIB/IIIC der Studie R2810-ONC-1624 für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber KEYNOTE 024 ist nicht notwendig, da die Anzahl der Patienten mit NSCLC Stadium IIIB/IIIC weniger als 16 % beträgt (Tabelle 4-192) und die Ergebnisse von Cemiplimab in beiden Stadien vergleichbar sind. Darüber hinaus bestätigte ein Cochrane-Review, dass das Tumorstadium für Pembrolizumab keinen Effektmodifikator darstellt (Ferrara 2021).

Ein weiterer Unterschied zwischen den drei Studien besteht hinsichtlich des Raucherstatus. In der Studie R2810-ONC-1624 waren Nie-Raucher von der Teilnahme ausgeschlossen, im Gegensatz zur Studie KEYNOTE 024. Allerdings wurden in der KEYNOTE 024 Studie lediglich fünf Nie-Raucher im Pembrolizumab-Arm eingeschlossen. Dafür liegt zu Beginn der Studie R2810-ONC-1624 der Anteil der aktiven Raucher mit 35 % höher als bei den Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042, bei denen der Anteil der aktiven Raucher bei 21 % und 19 % liegt (Tabelle 4-192).

Darüber hinaus unterscheiden sich die beiden Studien hinsichtlich der Tumorhistologie. In der Studie R2810-ONC-1624 liegt eine vergleichbare Verteilung von Patienten mit plattenepithelialer und nicht-plattenepithelialer Histologie vor, in der Studie KEYNOTE 024 dagegen überwiegen mit etwas über 80 % Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie.

Für die Studie KEYNOTE 042 liegen Daten für Patienten mit plattenepithelialer und nicht-plattenepithelialer Histologie aus unterschiedlichen Verfahren vor. Eine Berücksichtigung des Histologiestatus für den adjustierten indirekten Vergleich ist jedoch nicht notwendig, da die Ergebnisse von Cemiplimab in beiden histologischen Populationen vergleichbar sind und der Cochrane-Review von Ferrara et al. bestätigte, dass die Histologie für Pembrolizumab kein Effektmodifikator ist (Ferrara 2021).

Außerdem sind die platinhaltigen Kombinationstherapien der dritten Generation, die im Kontrollarm erlaubt waren bei den drei Studien teilweise unterschiedlich. Bei R2810-ONC-1624 waren im Kontrollarm Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed (Kombinationen mit Pemetrexed ausschließlich bei Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) möglich. In Studie KEYNOTE 024 waren im Kontrollarm Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed erlaubt. In Studie KEYNOTE 042 war im Kontrollarm Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed erlaubt. Damit liegt hinsichtlich der Zusammensetzung der Kontrollarme ein Unterschied zwischen den drei Studien vor. Mehrere publizierte Meta-Analysen haben die Wirksamkeit von platinhaltigen Kombinationen der dritten Generation untereinander und gegenüber Einzelwirkstoffen und Kombinationstherapien der zweiten Generation untersucht (Baggstrom 2007; Goffin 2010). Diese kommen zu dem Schluss, dass die platinhaltigen Kombinationstherapien der dritten Generation hinsichtlich der Wirksamkeit den Einzelwirkstoffen und Kombinationstherapien der zweiten Generation überlegen sind, es jedoch zwischen den einzelnen platinhaltigen Kombinationen der dritten Generation lediglich geringe Unterschiede gibt (Baggstrom 2007; Goffin 2010). Der Stellenwert der platinhaltigen Kombinationstherapien in der Erstlinienbehandlung des NSCLC wird durch die Tatsache unterstrichen, dass bis zur Zulassung von Pembrolizumab in Monotherapie, diese CTx-Kombinationen die ZVT im AWG waren. Erst der Vorteil, der für Pembrolizumab gegenüber den platinhaltigen Kombinationstherapien nachgewiesen werden konnte, und die entsprechende eindeutige Positionierung von Pembrolizumab in aktuellen Leitlinien, hat dazu geführt, dass platinhaltige Kombinationstherapien der dritten Generation nicht länger in der ZVT aufgeführt werden. Da die Wirksamkeit und Verträglichkeit der verschiedenen platinhaltigen Kombinationstherapien als untereinander vergleichbar angesehen werden kann, ist eine Anpassung der Studienpopulationen, die einen Verlust an Power des indirekten Vergleichs nach sich gezogen hätte, nicht erforderlich.

Zusammenfassung:

Die eingeschlossenen Studien sind methodisch hochwertige RCT. Bei den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 handelt es sich um die jeweiligen Zulassungsstudien, für die keine verzerrenden Aspekte vorliegen. Auch das endpunktübergreifende Verzerrungspotential der Studie KEYNOTE 042 ist als niedrig einzustufen. Untereinander sind die Studien gut vergleichbar, die existierenden Abweichungen haben nicht das Ausmaß, dass ein adjustierter indirekter Vergleich der Studien nicht angemessen wäre. Dementsprechend wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen aufgrund der weitgehend homogenen Verteilung der Patientencharakteristika der drei Studien als möglich erachtet. Da einem adjustierten indirekten Vergleich eine niedrigere

Ergebnissicherheit als den zugrunde liegenden klinischen Studien inhärent ist, wird die Ergebnissicherheit der beiden adjustierten indirekten Vergleiche auf einen Anhaltspunkt festgesetzt.

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Cemiplimab als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC, wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, basierend auf den im Dossier vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichen, bezüglich der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Status eines Anhaltspunktes beansprucht.

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.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Anwendung der Kriterien der AM-NutzenV für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (BMJV 2019).

Der Nutzen von Cemiplimab wird anhand der Ergebnisse der Studie R2810-ONC-1624 dargestellt. Insgesamt weist Cemiplimab im Vergleich zu CTx eine sehr hohe Wirksamkeit und ein für PD-L1-Inhibitoren übliches Verträglichkeitsprofil auf, was zu einer Überlegenheit von Cemiplimab in allen patientenrelevanten Endpunktkategorien gegenüber einer platinhaltigen Kombinationstherapie der dritten Generation führt. CTx stellt gemäß den aktuellen Leitlinien nicht mehr die ZVT im AWG dar, war aber für lange Zeit die maßgebliche Therapieoption. Ergebnisse, wie sie für Cemiplimab aus der R2810-ONC-1624 Studie gegenüber CTx vorliegen, haben bei der Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Festlegung eines beträchtlichen Zusatznutzens im AWG geführt.

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC, erfolgt auf Basis der Phase III-Studie R2810-ONC-1624. Der Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT wird über einen adjustierten indirekten Vergleich dargestellt. Für den adjustierten indirekten Vergleich stehen für die ZVT Pembrolizumab als Monotherapie mit KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 zwei randomisierte, kontrollierte Studien zur Verfügung, die bereits in anderen Verfahren für adjustierte indirekte Vergleich herangezogen wurden. Für beide KEYNOTE Studien liegen somit Daten aus AMNOG Verfahren vor, so dass die Endpunkte in einer Weise aufbereitet wurden, dass auch ein Vergleich bei unterschiedlichen Behandlungsdauern in den verschiedenen Armen der jeweiligen Studien durchgeführt werden kann. Dafür werden, wie in der Formatvorlage vorgeschlagen, die berichteten Time-to-Event-Analysen herangezogen. Im vorliegenden Dossier konnte für folgende Endpunkte ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden:

- Gesamtüberleben (OS)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- EORTC-QLQ-C30 (ausschließlich gegenüber KEYNOTE 024)
- EORTC-QLQ-LC13 (ausschließlich gegenüber KEYNOTE 024)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
- UE, die zu einem Therapieabbruch führten

Auf einen indirekten Vergleich für UE nach SOC und PT wurde verzichtet, da für die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 keine patientenindividuellen Daten vorliegen und somit die Auswahl der darzustellenden UE nach SOC und PT auf die in den jeweiligen Dossiers von Pembrolizumab getroffene Auswahl beschränkt wäre. Außerdem wird die Gesamtheit der UE nach SOC und PT bereits in den Endpunkten UE, allgemein, SUE und schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 vollinhaltlich berücksichtigt.

Ebenso wurde auf einen indirekten Vergleich auf Ebene der Subgruppen verzichtet, da für die Studien KEYNOTE 024 und die KEYNOTE 042 keine patientenindividuellen Daten vorliegen. Es werden lediglich die Daten dargestellt, für die ein signifikanter Interaktionsterm vorliegt und somit können aus den jeweiligen Dossiers zu Pembrolizumab nur Informationen zu den Gruppenaufteilungen entnommen werden, die für Pembrolizumab ausgewählt wurden.

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Cemiplimab und Pembrolizumab musste für den Vergleich der Ergebnisse der Studie R2810-ONC-1624 und der Studie KEYNOTE 042 auf Basis der histologischen Subpopulationen, plattenepitheliale und nicht-plattenepitheliale Histologie, durchgeführt werden, da keine verwendbaren, adäquaten Daten für die Gesamtpopulation der KEYNOTE 042 außerhalb der Nutzenbewertungen mit den Vorgangsnummern 2019-04-01-D-447 und 2019-04-01-D-448 vorliegen, über die ein Vergleich der Verträglichkeit anhand von Time-to-Event-Analysen für die histologisch nicht-unterteilte Gesamtpopulation möglich gewesen wäre. Da für diese Nutzenbewertungsverfahren die Patientenpopulation auf Grund der Zulassung der zu bewertenden Kombinationen nach histologischen Subtypen aufgeteilt war, musste diese Aufteilung auch für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs für die R2810-ONC-1624 Studie durchgeführt werden. Grundsätzlich ist eine Ableitung des Zusatznutzens für Cemiplimab auf Basis von histologischen Subpopulationen jedoch nicht notwendig, da weder für Cemiplimab, basierend auf den Ergebnissen der R2810-ONC-1624 Studie, noch für Pembrolizumab, basierend auf den Studienergebnissen der KEYNOTE Studien und dem Cochrane Review von Ferrara et al. eine Effektmodifikation hinsichtlich der Histologie anzunehmen ist (Ferrara 2021). Auch der G-BA hat bei der Festlegung der ZVT keine Unterteilung nach unterschiedlichen histologischen Subtypen vorgenommen.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß den in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.

Tabelle 4-237: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab vs. Pembrolizumab auf Endpunktebene

Endpunkt	**R2810-ONC-1624 Cemiplimab vs. CTx**	**KEYNOTE Pembrolizumab vs. CTx**	**Cemiplimab vs. Pembrolizumab**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
	HR [95 %-KI]	**HR [95 %-KI]**	**HR [95 %KI][a] p-Wert**	
Indirekter Vergleich R2810-ONC-1624 vs. KEYNOTE 024				
Mortalität (mITT-1)				
OS	0,57 [0,42; 0,77]	0,60 [0,41; 0,89]	0,94 [0,58; 1,54] 0,8278	Kein Zusatznutzen
Morbidität (mITT-1)				
PFS	0,54 [0,43; 0,68]	0,50 [0,37; 0,68]	1,08 [0,74; 1,58] 0,6949	Kein Zusatznutzen
Morbidität erfasst über den EORTC QLQ-C30 (mITT-1)				
Erschöpfung	0,66 [0,52; 0,84]	0,71 [0,51; 0,97]	0,93 [0,62; 1,39] 0,7365	Kein Zusatznutzen
Schmerzen	0,75 [0,56; 0,99]	0,72 [0,51; 1,01]	1,04 [0,66; 1,62] 0,8850	Kein Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	0,46 [0,34; 0,61]	0,39 [0,25; 0,59]	1,17 [0,70; 1,97] 0,5546	Kein Zusatznutzen
Dyspnoe	0,84 [0,61; 1,15]	0,63 [0,42; 0,96]	1,33 [0,79; 2,23] 0,2876	Kein Zusatznutzen
Schlaflosigkeit	0,88 [0,65; 1,18]	0,70 [0,48; 1,03]	1,25 [0,77; 2,03] 0,3741	Kein Zusatznutzen
Appetitverlust	0,57 [0,43; 0,77]	0,56 [0,37; 0,83]	1,02 [0,62; 1,68] 0,9342	Kein Zusatznutzen
Obstipation	0,66 [0,48; 0,91]	0,49 [0,33; 0,73]	1,34 [0,80; 2,24] 0,2638	Kein Zusatznutzen
Diarrhoe	0,90 [0,62; 1,30]	0,63 [0,40; 1,01]	1,43 [0,79; 2,58] 0,2388	Kein Zusatznutzen

Endpunkt	**R2810-ONC-1624 Cemiplimab vs. CTx**	**KEYNOTE Pembrolizumab vs. CTx**	**Cemiplimab vs. Pembrolizumab**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
	HR [95 %-KI]	**HR [95 %-KI]**	**HR [95 %KI][a] p-Wert**	
Finanzielle Probleme	0,83 [0,60; 1,14]	0,59 [0,37; 0,94]	1,41 [0,80; 2,48] 0,2389	Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst über den EORTC QLQ-C30 (mITT-1)				
Physische Funktion	0,53 [0,40; 0,70]	0,57 [0,41; 0,81]	0,93 [0,60; 1,44] 0,7467	Kein Zusatznutzen
Rollenfunktion	0,67 [0,51; 0,87]	0,62 [0,44; 0,88]	1,07 [0,69; 1,66] 0,7606	Kein Zusatznutzen
Emotionale Funktion	0,58 [0,42; 0,81]	0,71 [0,45; 1,10]	0,82 [0,47; 1,43] 0,4982	Kein Zusatznutzen
Kognitive Funktion	0,65 [0,49; 0,85]	0,85 [0,59; 1,23]	0,76 [0,48; 1,20] 0,2422	Kein Zusatznutzen
Soziale Funktion	0,60 [0,46; 0,79]	0,49 [0,34; 0,70]	1,23 [0,79; 1,92] 0,3694	Kein Zusatznutzen
Globaler Gesundheitsstatus / QoL	0,77 [0,59; 1,01]	0,65 [0,45; 0,93]	1,19 [0,76; 1,87] 0,4621	Kein Zusatznutzen
Morbidität erfasst über den EORTC QLQ-LC13 (mITT-1)				
Husten	1,06 [0,76; 1,47]	0,75 [0,50; 1,14]	1,41 [0,83; 2,39] 0,2031	Kein Zusatznutzen
Hämoptoe	0,77 [0,49; 1,21]	0,59 [0,27; 1,29]	1,31 [0,53; 3,23] 0,5686	Kein Zusatznutzen
Dyspnoe	0,94 [0,73; 1,22]	0,88 [0,62; 1,24]	1,07 [0,70; 1,65] 0,7651	Kein Zusatznutzen
Mundschmerzen	0,61 [0,40; 0,91]	0,33 [0,20; 0,54]	1,84 [0,97; 3,50] 0,0629	Kein Zusatznutzen
Dysphagie	0,73 [0,48; 1,11]	0,44 [0,26; 0,74]	1,65 [0,84; 3,24] 0,1454	Kein Zusatznutzen

Endpunkt	**R2810-ONC-1624 Cemiplimab vs. CTx**	**KEYNOTE Pembrolizumab vs. CTx**	**Cemiplimab vs. Pembrolizumab**	**Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
	HR [95 %-KI]	**HR [95 %-KI]**	**HR [95 %KI][a] p-Wert**	
Periphere Neuropathie	0,46 [0,35; 0,62]	0,49 [0,33; 0,73]	0,94 [0,58; 1,55] 0,8333	Kein Zusatznutzen
Alopezie	0,18 [0,13; 0,26]	0,09 [0,05; 0,17]	2,02 [0,99; 4,1] 0,0502	Kein Zusatznutzen
Schmerzen (Brust)	0,59 [0,42; 0,83]	0,62 [0,38; 1,02]	0,95 [0,52; 1,74] 0,8890	Kein Zusatznutzen
Schmerzen (Arm/Schulter)	0,88 [0,64; 1,20]	1,11 [0,71; 1,72]	0,79 [0,46; 1,36] 0,3988	Kein Zusatznutzen
Schmerzen (andere)	0,91 [0,67; 1,24]	0,90 [0,63; 1,28]	1,01 [0,63; 1,62] 0,9634	Kein Zusatznutzen
Verträglichkeit (SAF)				
UE gesamt	0,51 [0,43; 0,60]	0,76 [0,60; 0,97]	0,67 [0,50; 0,89] 0,0065	Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab
SUE	0,76 [0,57; 1,03]	1,00 [0,71; 1,41]	0,76 [0,49; 1,20] 0,2450	Kein Zusatznutzen
Schwere UE	0,52 [0,41; 0,66]	0,49 [0,36; 0,66]	1,07 [0,73; 1,57] 0,7457	Kein Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führten	1,10 [0,55; 2,21]	0,60 [0,31; 1,19]	1,83 [0,69; 4,82] 0,2245	Kein Zusatznutzen
Indirekter Vergleich R2810-ONC-1624 vs. KEYNOTE 042 (plattenepitheliale Histologie)				
Mortalität (mITT-1)				
OS	0,48 [0,30; 0,77]	0,60 [0,39; 0,94]	0,81 [0,43; 1,52] 0,5158	Kein Zusatznutzen
Morbidität (mITT-1)				
PFS	0,48 [0,34; 0,67]	0,67 [0,45; 1,01]	0,72 [0,42; 1,21] 0,2156	Kein Zusatznutzen

Endpunkt	R2810-ONC-1624 Cemiplimab vs. CTx	KEYNOTE Pembrolizumab vs. CTx	Cemiplimab vs. Pembrolizumab	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	HR [95 %KI][a] p-Wert	
Verträglichkeit (SAF)				
UE, gesamt	0,46 [0,36; 0,58]	0,48 [0,33; 0,70]	0,95 0,61; 1,49] 0,8345	Kein Zusatznutzen
SUE	0,74 [0,45; 1,23]	0,89 [0,44; 1,79]	0,84 [0,35; 1,98] 0,6957	Kein Zusatznutzen
Schwere UE	0,45 [0,31; 0,67]	0,44 [0,23; 0,84]	1,03 [0,48; 2,19] 0,9493	Kein Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,75 [0,25; 2,21]	1,03 [0,39; 2,75]	0,72 [0,17; 3,12] 0,6780	Kein Zusatznutzen
Indirekter Vergleich R2810-ONC-1624 vs. KEYNOTE 042 (nicht-plattenepitheliale Histologie)				
Mortalität (mITT-1)				
OS	0,64 [0,43; 0,96]	0,88 [0,60; 1,30]	0,73 [0,42; 1,27] 0,2655	Kein Zusatznutzen
Morbidität (mITT-1)				
PFS	0,60 [0,44; 0,81]	0,98 [0,70; 1,39]	0,61 [0,39; 0,96] 0,0327	**Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**
Verträglichkeit (SAF)				
UE, gesamt	0,57 [0,46; 0,71]	0,54 [0,39; 0,73]	1,06 [0,73; 1,55] 0,7646	Kein Zusatznutzen
SUE	0,80 [0,56; 1,15]	2,37 [1,40; 3,99]	0,34 [0,18; 0,64] 0,0009	**Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**
Schwere UE	0,58 [0,43; 0,79]	0,86 [0,58; 1,29]	0,68 [0,41; 1,12] 0,1300	Kein Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führten	1,45 [0,57; 3,72]	1,05 [0,51; 2,17]	1,38 [0,42; 4,53] 0,6068	Kein Zusatznutzen

Endpunkt	R2810-ONC-1624 Cemiplimab vs. CTx	KEYNOTE Pembrolizumab vs. CTx	Cemiplimab vs. Pembrolizumab	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	HR [95 %KI][a] p-Wert	

a: Indirekter Vergleich nach Bucher

Die Werte in der Tabelle werden, mit Ausnahme der p-Werte, auf zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt, die Berechnung bezieht mehr Nachkommastellen mit ein.

Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-1624 in der Gesamtpopulation auf 283 Patienten unter Cemiplimab und 280 Patienten unter CTx.

Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-1624 in der Teilpopulation mit plattenepithelialer Histologie auf 122 Patienten unter Cemiplimab und 121 Patienten unter CTx.

Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-1624 in der Teilpopulation mit nicht-plattenepithelialer Histologie auf 161 Patienten unter Cemiplimab und 159 Patienten unter CTx.

Der indirekte Vergleich beruht für KEYNOTE 024 in der Gesamtpopulation auf 154 Patienten unter Pembrolizumab und 151 Patienten unter CTx.

Der indirekte Vergleich beruht für KEYNOTE 042 in der Teilpopulation mit plattenepithelialer Histologie auf 57 Patienten unter Pembrolizumab und 63 Patienten unter CTx.

Der indirekte Vergleich beruht für KEYNOTE 042 in der Teilpopulation mit nicht-plattenepithelialer Histologie auf 90 Patienten unter Pembrolizumab und 86 Patienten unter CTx.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modifizierte ITT-Population 1; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Die adjustierten indirekten Vergleiche zwischen Cemiplimab und Pembrolizumab, auf Basis der grundsätzlich vergleichbaren RCT R2810-ONC-1624 für Cemiplimab und KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für Pembrolizumab zeigen ein endpunktübergreifend sehr vergleichbares Bild. Hinsichtlich des OS und der über PRO Endpunkte erfassten Morbidität und Mortalität lassen sich keine für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Unterschiede zwischen den Studien feststellen.

Für den patientenrelevanten Endpunkt PFS kann im Vergleich zwischen R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 für die Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie ein signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab mit einer HR von 0,61 [95 %-KI 0,39; 0,96] festgestellt werden. Das Ausmaß des Unterschieds entspricht auf Endpunktebene für diesen adjustierten indirekten Vergleich einem geringen Zusatznutzen. Somit liegt ein bewertungsrelevanter Vorteil für Cemiplimab für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie in der Zusatznutzenkategorie Morbidität vor.

Für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Verträglichkeit zeigen die adjustierten indirekten Vergleiche zwischen R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 in den meisten Kategorien keine für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Vorteile. Für den patientenrelevanten Endpunkt SUE kann im Vergleich zwischen R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 für die Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie ein signifikanter

Unterschied zugunsten von Cemiplimab mit einer HR von 0,34 [95 %-KI 0,18; 0,64] festgestellt werden. Das Ausmaß des Unterschieds entspricht auf Endpunktebene für diesen adjustierten indirekten Vergleich einem erheblichen Zusatznutzen. Somit liegt ein bewertungsrelevanter Vorteil für Cemiplimab für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie in der Zusatznutzenkategorie Verträglichkeit vor.

Die Ergebnisse des nach Bucher durchgeführten indirekten Vergleichs für Cemiplimab werden im Wesentlichen auch durch eine unabhängig von der deutschen Nutzenbewertung durchgeführten NMA bestätigt (Regeneron 2021a). Die Autoren schlussfolgern, dass Cemiplimab hinsichtlich des Endpunkts OS Pembrolizumab weder über- noch unterlegen ist. Ebenso ist die ORR für beide Substanzen vergleichbar. Bei dem Endpunkt PFS kommt die NMA zur Schlussfolgerung, dass über alle Studien hinweg für Cemiplimab ein Vorteil gegenüber Pembrolizumab vorliegt. Die Verträglichkeitsendpunkte wurden in der NMA nicht als Time-to-Event-Analysen dargestellt, so dass die Ergebnisse keine Aussagekraft im Vergleich zu den Ergebnissen nach Bucher haben, die jedoch der Ableitung des Zusatznutzens zugrunde liegen. Beim Inzidenz-basierten Vergleich über alle Studien hinweg, konnte festgestellt werden, dass Cemiplimab sowohl hinsichtlich der schweren UE als auch der UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, keinen Vor- oder Nachteil gegenüber Pembrolizumab aufweist.

Zusammenfassung:

Bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cemiplimab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC, sind die Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche zwischen R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 sowie KEYNOTE 042 zu berücksichtigen. Zusätzlich wird der Zusatznutzen für Cemiplimab durch die Ergebnisse einer unabhängig vom indirekten Vergleich nach Bucher durchgeführten NMA gestützt.

In den Kategorien Morbidität und Verträglichkeit finden sich einzelne statistisch signifikante Vorteile für Cemiplimab im Vergleich zu Pembrolizumab für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Für die anderen patientenrelevanten Endpunkte zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede für Cemiplimab im Vergleich zu Pembrolizumab.

Im adjustierten indirekten Vergleich der Gesamtpopulationen von Cemiplimab auf Basis der Studie R2810-ONC-1624 gegenüber Pembrolizumab auf Basis der Studie KEYNOTE 024 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Cemiplimab und Pembrolizumab festgestellt werden. Im adjustierten indirekten Vergleich der Teilpopulationen mit nicht-plattenepithelialer Histologie der Studien R2810-ONC-1624 für Cemiplimab und KEYNOTE 042 für Pembrolizumab ergibt sich ein patientenrelevanter Zusatznutzen aufgrund von zwei signifikanten Vorteilen für

Cemiplimab aus den Nutzenbewertungskategorien Morbidität und Verträglichkeit. Dies wird weiter gestützt durch die hohe, im Rahmen der Studie R2810-ONC-1624 nachgewiesene Wirksamkeit von Cemiplimab gegenüber dem Studienkomparator CTx und der Konsistenz der Ergebnisse des nach Bucher durchgeführten indirekten Vergleichs mit den Ergebnissen einer NMA. Daher ergibt sich für Cemiplimab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit einer PDL1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC in der Gesamtschau ein Vorteil, der auf Grund des adjustierten indirekten Vergleichs als Anhaltspunkt und im Ausmaß als nicht quantifizierbar zu bewerten ist.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-238: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. • Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder • Patienten mit metastasiertem NSCLC.	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor*); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; ROS1: C-Ros Oncogene 1	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen

indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Als ZVT im vorliegenden AWG von Cemiplimab bestimmte der G-BA (G-BA 2020a):

- Pembrolizumab-Monotherapie

Für Cemiplimab liegt im vorliegenden AWG mit R2810-ONC-1624 eine pivotale, randomisierte, kontrollierten Phase III-Studie vor, bei der ein direkter Vergleich von Cemiplimab gegenüber einer platinbasierten Kombinationschemotherapie erfolgte.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG wird ein adjustierter indirekter Vergleich von Cemiplimab gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT, Pembrolizumab-Monotherapie, über den Brückenkomparator CTx herangezogen.

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[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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[19]) 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[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 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. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.* Journal of the National Cancer Institute 85 (5), S. 365–376.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2018. *Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms*: *Langversion 1.0.* Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_l_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf, abgerufen am: 04.08.2020.
3. Baggstrom M. Q., Stinchcombe T. E., Fried D. B. et al. 2007. *Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis.* Journal of thoracic oncology 2 (9), S. 845–853.
4. Bergman B., Aaronson N. K., Ahmedzai S. et al. 1994. *The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials.* European journal of cancer 30 (5), S. 635–642.
5. Brahmer J. R., Rodríguez-Abreu D., Robinson A. G. et al. 2017. *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.* The Lancet Oncology 18 (12), S. 1600–1609.
6. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E. et al. 1997. *The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials.* Journal of Clinical Epidemiology 50 (6), S. 683–691.
7. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2019. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*: *Stand: Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202.* Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/, abgerufen am: 14.06.2021.
8. Cella D., Herbst R. S., Lynch T. J. et al. 2005. *Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial.* Journal of Clinical Oncology 23 (13), S. 2946–2954.
9. ClinicalTrialsGOV 2020a. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042)*:

NCT02220894 / 3475-042 2014-001473-14 152877 MK-3475-042 KEYNOTE-042. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220894, abgerufen am: 03.06.2021.

10. ClinicalTrialsGOV 2020b. *Study of REGN 2810 Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT03088540 / R2810-ONC-1624 2016-004407-31*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088540, abgerufen am: 03.06.2021.
11. ClinicalTrialsGOV 2021a. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024)*: *NCT02142738 / 3475-024 2014-000323-25 142728 MK-3475-024*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142738, abgerufen am: 03.06.2021.
12. ClinicalTrialsGOV 2021b. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042)-China Extension Study*: *NCT03850444 / 3475-042 China Extension 2014-001473-14 152877 MK-3475-042 KEYNOTE-042*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03850444, abgerufen am: 03.06.2021.
13. Dabisch I., Dethling J., Dintsios C.-M. et al. 2014. *Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany.* Health economics review 4 (1), S. 2.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2019. *Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)*. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html, abgerufen am: 05.05.2021.
15. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).* European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 45 (2), S. 228–247.
16. Enzmann H. und Broich K. 2013. *Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung.* Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen 107 (2), S. 120–128.
17. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000a. *A GLOBAL, RANDOMIZED, PHASE 3, OPEN-LABEL STUDY OF REGN2810 (ANTI-PD 1 ANTIBODY) VERSUS PLATINUM BASED CHEMOTHERAPY IN FIRST LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC PD L1 + NON-SMALL*: *2016-004407-31 / R2810-ONC-1624*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004407-31, abgerufen am: 03.06.2021.
18. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000b. *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*: *2014-000323-25 / MK-3475-024.* Verfügbar

unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25, abgerufen am: 03.06.2021.

19. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000c. *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*: *2014-001473-14 / MK-3475-042*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14, abgerufen am: 03.06.2021.
20. European Medicines Agency (EMA) 2012a. *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf, abgerufen am: 17.06.2021.
21. European Medicines Agency (EMA) 2012b. *Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*: *Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf, abgerufen am: 17.06.2021.
22. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*: *The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf, abgerufen am: 17.06.2021.
23. European Medicines Agency (EMA) 2017. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf, abgerufen am: 17.06.2021.
24. European Medicines Agency (EMA) 2018. *Clinical reports for Keytruda - Extension of indication*: *EMEA/H/C/003820/II/0011*. Verfügbar unter: https://clinicaldata.ema.europa.eu, abgerufen am: 03.06.2021.
25. European Medicines Agency (EMA) 2021. *Assessment Report Libtayo / cemiplimab (EPAR): Procedure No. EMEA/H/C/004844/II/0011*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf, abgerufen am: 06.07.2021.
26. Ferrara R., Imbimbo M., Malouf R. et al. 2021. *Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer.* The Cochrane database of systematic reviews 4 (4), S. CD013257.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-*

RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf, abgerufen am: 10.06.2021.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nichtplattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie)*: *Vom 19. September 2019*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6021/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-447_TrG.pdf, abgerufen am: 10.06.2021.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel)*: *Vom 19. September 2019*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6011/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-448_nAWG_TrG.pdf, abgerufen am: 10.06.2021.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-237*. Data on file.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid)*: *Vom 2. April 2020*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6475/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-491_TrG.pdf, abgerufen am: 17.06.2021.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, Erstlinie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6562/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-508_TrG.pdf, abgerufen am: 17.06.2021.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*: *Stand: 3. Juni 2021*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO_2017-11-17_iK-2021-06-03.pdf, abgerufen am: 09.06.2021.

34. Goffin J., Lacchetti C., Ellis P. M. et al. 2010. *First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review.* Journal of thoracic oncology 5 (2), S. 260–274.

35. Huang B., Tian L., Talukder E. et al. 2018. *Evaluating Treatment Effect Based on Duration of Response for a Comparative Oncology Study.* JAMA oncology 4 (6), S. 874–876.

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017a. *IQWiG-Berichte - Nr. 509: Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*: *Auftrag: A17-06, Version: 1.0.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-274.pdf, abgerufen am: 02.06.2021.

37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017b. *IQWiG-Berichte - Nr. 522: Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Addendum zum Auftrag A17-06*: *Auftrag: A17-28, Version: 1.0.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1926/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274-Addendum.pdf, abgerufen am: 02.06.2021.

38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019a. *IQWiG-Berichte - Nr. 784: Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinations-chemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*: *Auftrag: A19-30, Version: 1.0.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3023/2019-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-447.pdf, abgerufen am: 02.06.2021.

39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019b. *IQWiG-Berichte - Nr. 786: Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*: *Auftrag: A19-31, Version: 1.0.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3029/2019-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-448.pdf, abgerufen am: 02.06.2021.

40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019c. *IQWiG-Berichte – Nr. 803: Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Addendum zum Auftrag A19-31*: *Auftrag: A19-62, Version: 1.0.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3121/2019-09-19_Pembrolizumab_Addendum-D-448.pdf, abgerufen am: 02.06.2021.

41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019d. *IQWiG-Berichte- Nr. 804: Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinations-chemotherapie) – Addendum zum Auftrag A19-30*: *Auftrag: A19-61, Version: 1.0.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3119/2019-09-19_AM-RL-XII_Addendum-IQWiG_Pembrolizumab_D-447.pdf, abgerufen am: 02.06.2021.

42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020.* Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500, abgerufen am: 14.06.2021.

43. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals (ICH) 2019. *What's New*: *MedDRA Version 22.1*. Verfügbar unter: https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/000353_whatsnew_22_1.pdf, abgerufen am: 17.06.2021.

44. Kaufman H. L., Andtbacka R. H. I., Collichio F. A. et al. 2017. *Durable response rate as an endpoint in cancer immunotherapy: insights from oncolytic virus clinical trials.* Journal for immunotherapy of cancer 5 (1), S. 72.

45. Mok T. S. K., Wu Y.-L., Kudaba I. et al. 2019. *Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial.* The Lancet 393 (10183), S. 1819–1830.

46. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2017. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*: *Modul 4A.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1803/2017-02-09_Modul4A_Pembrolizumab.pdf, abgerufen am: 10.06.2021.

47. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2018. *A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042)*: *Clinical study report*. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2671999-1-0-2B26DE-20200617142432.pdf, abgerufen am: 03.06.2021.

48. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2019a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*: *Modul 4B.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3022/2019-03-29_Modul4B_Pembrolizumab.pdf, abgerufen am: 10.07.2021.

49. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2019b. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*: *Modul 4C.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3028/2019-03-29_Modul4C_Pembrolizumab.pdf, abgerufen am: 10.06.2021.

50. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2021. *Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*: *Stand Mai 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.06.2021.

51. Müller V., Fuxius S., Steffens C.-C. et al. 2014. *Quality of life under capecitabine (Xeloda®) in patients with metastatic breast cancer: data from a german non-interventional surveillance study.* Oncology Research and Treatment 37 (12), S. 748–755.

52. National Cancer Institute (NCI) 2010. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*: *Version 4.03.* Verfügbar unter: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf, abgerufen am: 17.06.2021.

53. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A. G. et al. 2016. *Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.* The New England Journal of Medicine 375 (19), S. 1823–1833.

54. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A. G. et al. 2019. *Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 37 (7), S. 537–546.

55. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A. G. et al. 2021. *Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology (n. a.), S. JCO2100174.

56. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2017. *Independent Data Monitoring Committee Charter (Appendix 16.1.16 des CSR) zur Studie R2810-ONC-1624.* Data on file.

57. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2020a. *Clinical Study Protocol: A Global, Randomized, Phase 3, Open-Label Study of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody) versus Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic PD L1 + Non-Small Cell Lung Cancer - R2810-ONC-1624*. Data on file.

58. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2020b. *Clinical Study Report: A Global, Randomized, Phase 3, Open-Label Study of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody) versus Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic PD L1 + Non-Small Cell Lung Cancer - R2810-ONC-1624*. Data on file.

59. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2020c. *Post-Text-Tables zur Studie R2810-ONC-1624*. Data on file.

60. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2020d. *Statistical Analysis Plan - Version 3.0: A Global, Randomized, Phase 3, Open-Label Study of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody) versus Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic PD L1 + Non-Small Cell Lung Cancer - R2810-ONC-1624*. Data on file.

61. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2021a. *Network meta-analysis of clinical trials supporting cemiplimab monotherapy in advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 ≥50% - Technical Report*. Data on file.

62. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2021b. *Patient-Reported Outcomes Report: Global, randomized, phase 3, open-label study of REGN2810 (anti-PD-1 antibody) versus platinum-based chemotherapy in first-line treatment of patients with advanced or metastatic PD-L1 + non-small cell lung cancer*. Data on file.

63. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2021c. *Zusatzanalysen (Abbildungen) zur Studie R2810-ONC-1624*. Data on file.

64. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2021d. *Zusatzanalysen (Tabellen) zur Studie R2810-ONC-1624*. Data on file.

65. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021a. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg*: *Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 12.07.2021.

66. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021b. *Zusatzanalysen (adjustierter indirekter Vergleich) zur Studie R2810-ONC-1624*. Data on file.

67. Satouchi M., Nosaki K., Takahashi T. et al. 2020. *First-line pembrolizumab vs chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-024 Japan subset.* Cancer science 111 (12), S. 4480–4489.

68. Sezer A., Kilickap S., Gümüş M. et al. 2021. *Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial.* The Lancet 397 (10274), S. 592–604.

69. Velikova G., Booth L., Smith A. B. et al. 2004. *Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial.* Journal of Clinical Oncology 22 (4), S. 714–724.

70. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) 2017. *vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien*: *Zusammenfassung*. Verfügbar unter: https://www.vfa.de/download/positionspapier-endpunkte-bei-onkologischen-therapien.pdf, abgerufen am: 17.06.2021.

71. Wagner G. 2002. *II Lebensqualität*: *EORTC-QLQ C30*. Verfügbar unter: https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/pdf/B2.pdf, abgerufen am: 17.06.2021.

72. WHO ICTRP 2016. *OS Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. SOC in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic NSCLC (Keynote 042)*: *EUCTR2014-001473-14-SE / MK-3475-042*. Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001473-14-SE, abgerufen am: 03.06.2021.

73. WHO ICTRP 2019. *A Study Of REGN2810 (Anti-PD 1 Antibody) Versus Standard Of Care In Patients With Lung Cancer*: *EUCTR2016-004407-31-CZ / R2810-ONC-1624;2016-004407-31-HU*. Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004407-31-CZ, abgerufen am: 03.06.2021.

74. WHO ICTRP 2020a. *A STUDY OF REGN2810 (ANTI-PD 1 ANTIBODY) VERSUS STANDARD OF CARE IN PATIENTS WITH LUNG CANCER*: *EUCTR2016-004407-31-BG / R2810-ONC-1624;2016-004407-31-HU*. Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004407-31-BG, abgerufen am: 03.06.2021.

75. WHO ICTRP 2020b. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024)*: *NCT02142738 / 2014-000323-25;142728;MK-3475-024;3475-024*.

Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02142738, abgerufen am: 03.06.2021.

76. WHO ICTRP 2020c. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042)*: *NCT02220894 / 2014-001473-14;152877;MK-3475-042;KEYNOTE-042;3475-042*. Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220894, abgerufen am: 03.06.2021.
77. WHO ICTRP 2020d. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042)-China Extension Study*: *NCT03850444 / 2014-001473-14;152877;MK-3475-042;KEYNOTE-042;3475-042 China Extension*. Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03850444, abgerufen am: 03.06.2021.
78. WHO ICTRP 2020e. *Study of REGN 2810 Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT03088540 / 2016-004407-31;R2810-ONC-1624*. Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03088540, abgerufen am: 03.06.2021.
79. WHO ICTRP 2021a. *A GLOBAL, RANDOMIZED, PHASE 3, OPEN-LABEL STUDY OF*: *PER-038-17 / NCT03088540;2016-004407-31*. Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=PER-038-17, abgerufen am: 03.06.2021.
80. WHO ICTRP 2021b. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer(MK-3475-042/KEYNOTE-042)*: *PER-061-14.* Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=PER-061-14, abgerufen am: 03.06.2021.
81. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE**. Journal of the Medical Library Association 94 (4), S. 451–455.
82. Wu Y.-L., Zhang L., Fan Y. et al. 2021. *Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-042 China Study.* International journal of cancer 148 (9), S. 2313–2320.
83. Zitzler N., Schulz C., Hofmann S. et al. 2011. *Messung der Lebensqualität bei Patienten mit Lungenkarzinom: Aktualisierung des Fragebogenmoduls EORTC QLQ-LC13.* Deutsche Zeitschrift für Onkologie 43 (04), S. 154–159.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

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

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2021	
Zeitsegment	1946 to May 26, 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	exp lung neoplasms/	243103
2	((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or non-small cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af.	562780
3	1 or 2	563438
Intervention		
4	(Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	140
Studientyp		
5	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	965161
Zusammenführung		
6	3 and 4 and 5	2
7	remove duplicates from 6	2

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28.05.2021
Zeitsegment	1974 to 2021 May 26
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
Indikation		
1	exp lung tumor/	398248
2	((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or nonsmall cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af.	921581
3	1 or 2	925123
Intervention		
4	exp Cemiplimab/	532
5	(Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	593
6	4 and 5	593
Studientyp		
7	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1926418
Zusammenführung		
8	3 and 6 and 7	29
9	remove duplicates from 8	29

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2021	
Zeitsegment	April 2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	exp lung neoplasms/	7931
2	((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or nonsmall cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af.	38704
3	1 or 2	38726
Intervention		
4	(Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	58
Zusammenführung		
5	3 and 4	25
6	remove duplicates from 5	25

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2021	
Zeitsegment	2005 to May 26, 2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or non-small cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af.	2446
Intervention		
2	(Cemiplimab* or REGN2810 or REGN 2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	1
Zusammenführung		
3	1 and 2	1
4	remove duplicates from 3	1

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien mit Cemiplimab

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2021	
Zeitsegment	1946 to May 26, 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	exp lung neoplasms/	243103
2	((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or non-small cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af.	562780
3	1 or 2	563438
Intervention		
4	(Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	140
Studientyp		
5	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	965161
Zusammenführung		
6	3 and 4 and 5	2
7	remove duplicates from 6	2

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28.05.2021
Zeitsegment	1974 to 2021 May 26
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
Indikation		
1	exp lung tumor/	398248
2	((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or nonsmall cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af.	921581
3	1 or 2	925123
Intervention		
4	exp Cemiplimab/	532
5	(Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	593
6	4 and 5	593
Studientyp		
7	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1926418
Zusammenführung		
8	3 and 6 and 7	29
9	remove duplicates from 8	29

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2021	
Zeitsegment	April 2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	exp lung neoplasms/	7931
2	((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or nonsmall cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af.	38704
3	1 or 2	38726
Intervention		
4	(Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	58
Zusammenführung		
5	3 and 4	25
6	remove duplicates from 5	25

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2021	
Zeitsegment	2005 to May 26, 2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or non-small cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af.	2446
Intervention		
2	(Cemiplimab* or REGN2810 or REGN 2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	1
Zusammenführung		
3	1 and 2	1
4	remove duplicates from 3	1

Suche nach Studien mit der ZVT Pembrolizumab

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28.05.2021
Zeitsegment	1946 to May 26, 2021
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
Indikation		
1	exp lung neoplasms/	243103
2	((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or non-small cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af.	562780
3	1 or 2	563438
Intervention		
4	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).af.	5545
Studientyp		
5	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	965161
Zusammenführung		
6	3 and 4 and 5	203
7	remove duplicates from 6	201

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28.05.2021
Zeitsegment	1974 to 2021 May 26
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
Indikation		
1	exp lung tumor/	398248
2	((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or nonsmall cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af.	921581
3	1 or 2	925123
Intervention		
4	exp Pembrolizumab/	20248
5	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).af.	21359
6	4 or 5	21359
Studientyp		
7	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1926418
Zusammenführung		
8	3 and 6 and 7	1268
9	remove duplicates from 8	1232

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2021	
Zeitsegment	April 2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	exp lung neoplasms/	7931
2	((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or nonsmall cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af.	38704
3	1 or 2	38726
Intervention		
4	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).af.	1846
Zusammenführung		
5	3 and 4	631
6	remove duplicates from 5	623

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2021	
Zeitsegment	2005 to May 26, 2021	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or non-small cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af.	2446
Intervention		
2	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).af.	33
Final facet and limitations		
3	1 and 2	27
4	remove duplicates from 3	27

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard search – other terms
Suchstrategie	(Non-small cell lung cancer OR NSCLC) AND (Cemiplimab OR Cemiplimab-rwlc OR Libtayo OR REGN2810 OR SAR-439684 OR 6QVL057INT OR 1801342-60-8)
Treffer	10

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	(NSCLC OR Non-small cell lung cancer) AND (Cemiplimab OR REGN2810 OR SAR-439684 OR Libtayo)
Treffer	5

Studienregister	ICTRP (WHO)
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	NSCLC AND Cemiplimab OR Non-small cell lung cancer AND Cemiplimab OR NSCLC AND REGN2810 OR Non-small cell lung cancer AND REGN2810 OR NSCLC AND SAR-439684 OR Non-small cell lung cancer AND SAR-439684 OR NSCLC AND Libtayo OR Non-small cell lung cancer AND Libtayo
Treffer	14

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien mit Cemiplimab

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard search – other terms
Suchstrategie	(Non-small cell lung cancer OR NSCLC) AND (Cemiplimab OR Cemiplimab-rwlc OR Libtayo OR REGN2810 OR SAR-439684 OR 6QVL057INT OR 1801342-60-8)
Treffer	10

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	(NSCLC OR Non-small cell lung cancer) AND (Cemiplimab OR REGN2810 OR SAR-439684 OR Libtayo)
Treffer	5

Studienregister	ICTRP (WHO)
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	NSCLC AND Cemiplimab OR Non-small cell lung cancer AND Cemiplimab OR NSCLC AND REGN2810 OR Non-small cell lung cancer AND REGN2810 OR NSCLC AND SAR-439684 OR Non-small cell lung cancer AND SAR-439684 OR NSCLC AND Libtayo OR Non-small cell lung cancer AND Libtayo
Treffer	14

Suche nach Studien mit der ZVT Pembrolizumab

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard search – other terms
Suchstrategie	(Non-small cell lung cancer OR NSCLC) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR SCH-900475)
Treffer	370

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	(NSCLC OR Non-small cell lung cancer) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475 OR Keytruda)
Treffer	93

Studienregister	ICTRP (WHO)
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx
Datum der Suche	03.06.2021
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	NSCLC AND Pembrolizumab OR Non-small cell lung cancer AND Pembrolizumab OR NSCLC AND Lambrolizumab OR Non-small cell lung cancer AND Lambrolizumab OR NSCLC AND MK-3475 OR Non-small cell lung cancer AND MK-3475 OR NSCLC AND SCH-900475 OR Non-small cell lung cancer AND SCH-900475 OR NSCLC AND Keytruda OR Non-small cell lung cancer AND Keytruda
Treffer	387

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Es wurden keine Dokumente identifiziert, die im Volltext gesichtet und ausgeschlossen wurden.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit Cemiplimab

#	Publikation	Ausschlussgrund (Tabelle 4-6)
1	ClinicalTrialsGOV 2017. *Study of REGN 2810 Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT03088540*. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03088540, abgerufen am: 28.05.2021.	A8
2	Ferrara R., Imbimbo M., Malouf R. et al. 2020. *Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer.* The Cochrane database of systematic reviews 12, S. CD013257.	A2
3	WHO-ICTRP 2017. *A STUDY OF REGN2810 (ANTI-PD 1 ANTIBODY) VERSUS STANDARD OF CARE IN PATIENTS WITH LUNG CANCER*: *EUCTR2016-004407-31-BG.* Verfügbar unter: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004407-31-BG (A GLOBAL, RANDOMIZED, PHASE 3, OPEN-LABEL STUDY OF REGN2810 (ANTI-PD 1 ANTIBODY) VERSUS PLATINUM BASED CHEMOTHERAPY IN FIRST LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC PD L1 + NON-SMALL CELL LUNG CANCER), abgerufen am: 28.05.2021.	A8
4	WHO-ICTRP 2018. *A GLOBAL, RANDOMIZED, PHASE 3, OPEN-LABEL STUDY OF REGN2810 (ANTI-PD-1 ANTIBODY) VERSUS PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC PD-L1 + NON-SMALL CELL LUNG CANCER*: *PER-038-17.* Verfügbar unter: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-038-17, abgerufen am: 28.05.2021.	A8

Suche nach RCT mit der ZVT Pembrolizumab

#	Publikation	Ausschlussgrund (Tabelle 4-7)
1	Addeo R. 2017. *A new frontier for targeted therapy in NSCLC: clinical efficacy of pembrolizumab in the inhibition of programmed cell death 1 (PD-1).* Expert review of anticancer therapy 17 (3), S. 199–201.	A8
2	Berghmans T., Grigoriu B., Sculier J. P. et al. 2018. *Immune checkpoint inhibitors (antibodies to PD1 and PD-L1), a new therapeutic weapon against non-small cell bronchial carcinoma.* Revue des Maladies Respiratoires 35 (2), S. 197–205.	A8
3	Brahmer J, Rodriguez-Abreu D, Robinson A, Hui R, Csoszi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Riccio A, Yang J, Pietanza MC, Reck M 2017. *Updated analysis of keynote-024: pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TPS >=50%.* Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 12 (11), S. S1793.	A8
4	Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, McLean J, Shentu Y, Rangwala R, Reck M 2017. *Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients with advanced NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) >=50% enrolled in KEYNOTE-024.* Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 13, S. 75.	A8
5	Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, McLean J, Shentu Y, Rangwala RA, Reck M 2017. *Progression After the Next Line of Therapy (PFS2) and Updated OS Among Patients with Advanced NSCLC and PD-L1 TPS >=50% enrolled in KEYNOTE-024.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 35 (15), S. n.a.	A8
6	Castelo-Branco L., Silva I. P., Canhao H. et al. 2019. *Promising immuno-oncology treatments beyond the 2018 nobel prize.* Acta Medica Portuguesa 32 (4), S. 251–257.	A8
7	ClinicalTrialsGOV 2014. *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)*: *NCT02220894*. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220894, abgerufen am: 28.05.2021.	A8
8	ClinicalTrialsGOV 2014. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042)*: *NCT02220894.* Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02220894, abgerufen am: 28.05.2021.	A8
9	ClinicalTrialsGOV 2014. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024)*: *NCT02142738*. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02142738 (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), abgerufen am: 28.05.2021.	A8

#	Publikation	Ausschlussgrund (Tabelle 4-7)
10	Dahlberg S. E., Korn E. L., Le-Rademacher J. et al. 2020. *Clinical Versus Statistical Significance in Studies of Thoracic Malignancies.* Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 15 (9), S. 1406–1408.	A8
11	Huang M., Pietanza M. C., Samkari A. et al. 2019. *Q-TWiST Analysis to Assess Benefit-Risk of Pembrolizumab in Patients with PD-L1-Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer.* PharmacoEconomics 37 (1), S. 105–116.	A4
12	Li X., Yan S., Wang Y. et al. 2020. *Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors Plus Chemotherapy Versus PD-1/PD-L1 Inhibitors in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Analysis of Randomized Controlled Trials.* Frontiers in oncology 10, S. 574752.	A2
13	Mansfield A. S., Herbst R. S., Castro G. et al. 2019. *Outcomes with pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients (pts) with PD-L1–positive NSCLC with brain metastases: Pooled analysis of KEYNOTE-001, -010, -024, and -042.* Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 30, S. v604-v606.	A2
14	Mok T, Wu Y-L, Sadowski S, Zhang J, Rangwala R, Kush D, Lopes GDL 2016. *195TiP: pembrolizumab (MK-3475) versus platinum-based chemotherapy for PD-L1+ NSCLC in a phase 3, randomized, open-label study: kEYNOTE-042.* Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 11 (4), S. S142.	A4
15	Mooradian M. J. und Gainor J. F. 2018. *Putting the brakes on CTLA-4 inhibition in lung cancer?* Translational lung cancer research 7 (Supplement1), S. S35-S38.	A8
16	Morgensztern D. 2019. *KEYNOTE-042 and the role for single agent pembrolizumab in patients with PD-L1 tumor proportion score 1-49%.* Journal of thoracic disease 11 (Supplement15), S. S1963-S1965.	A8
17	Patel J. D. und Chmura S. J. 2018. *Is immune checkpoint inhibition part of standard therapy for stage III non-small cell lung cancer?* Cancer 124 (14), S. 2878–2880.	A8
18	Rahouma M., Baudo M., Kamel M. et al. 2020. *Anti-PDL1 effect in squamous non-small cell lung cancer.* Translational lung cancer research 9 (2), S. 406–409.	A8
19	Schild S. E. 2019. *The PEMBRO-RT phase II randomized trial and the evolution of therapy for metastatic non-small cell lung cancer: A historical perspective.* Annals of Translational Medicine 7 (Supplement8), S. S294.	A8
20	Velcheti V, Chandwani S, Chen X, Catherine Pietanza M, Burke T 2019. *First-line pembrolizumab monotherapy for metastatic PD-L1-positive NSCLC: real-world analysis of time on treatment.* Immunotherapy 11 (10), S. 889.	A5
21	Wang S., Wang H., Fang Y. et al. 2018. *Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer.* Oncoimmunology 7 (8), S. e1457600.	A2

#	Publikation	Ausschlussgrund (Tabelle 4-7)
22	WHO-ICTRP 2015. *STUDY OF PEMBROLIZUMAB (MK-3475) COMPARED TO PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPIES IN PARTICIPANTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (MK-3475-042/KEYNOTE-042)*: *PER-061-14*. Verfügbar unter: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-061-14. 2015., abgerufen am: 28.05.2021.	A8
23	Woodford R., Loh Y., Lee J. et al. 2019. *Predictive value of PD-L1 and other clinical factors for chemoimmunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer*. Future oncology (London, England) 15 (20), S. 2371–2383.	A1

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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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

1. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of REGN2810 and Ipilimumab in Patients With Lung Cancer*: *NCT03430063 / R2810-ONC-1763 2017-003684-35*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430063, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Combinations of Cemiplimab (Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-based Doublet Chemotherapy in Patients With Lung Cancer*: *NCT03409614 / R2810-ONC-16113 2017-001311-36*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409614, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

3. ClinicalTrialsGOV 2020. *Neoadjuvant Cemiplimab for the Treatment of Resectable NSCLC, HCC, and HNSCC*: *NCT03916627 / R2810-ONC-1866*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03916627, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

4. ClinicalTrialsGOV 2020. *REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer*: *NCT03515629 / R2810-ONC-16111 2017-001041-27*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515629, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

5. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of REGN 2810 Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT03088540 / R2810-ONC-1624 2016-004407-31*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088540, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

6. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of REGN4659 in Combination With Cemiplimab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT03580694 / R4659-ONC-1795*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580694, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

7. ClinicalTrialsGOV 2021. *ARGONAUT: Stool and Blood Sample Bank for Cancer Patients*: *NCT04638751 / PB-2020-01*. Persephone Biosciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638751, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

8. ClinicalTrialsGOV 2021. *Isatuximab in Combination With REGN2810 (Cemiplimab) in Patients With Advanced Malignancies*: *NCT03367819 / ACT15319 2017-002846-61 U1111-1197-7792*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367819, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

9. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase 2 Trial of Voyager V1 in Combination With Cemiplimab in Cancer Patients*: *NCT04291105 / VYR-VSV2-203*. Vyriad, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291105, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

10. ClinicalTrialsGOV 2021. *REGN7075 in Combination With Cemiplimab in Adult Participants With Advanced Solid Tumors*: *NCT04626635 / R7075-ONC-2009*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626635, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

11. EU-Clinical Trials Register 0. *A GLOBAL, RANDOMIZED, PHASE 3, OPEN-LABEL STUDY OF REGN2810 (ANTI-PD 1 ANTIBODY) VERSUS PLATINUM BASED CHEMOTHERAPY IN FIRST LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC PD L1 + NON-SMALL*: *2016-004407-31 / R2810-ONC-1624*. Regeneron Pharmaneuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004407-31, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

12. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 1/2 Open-label, Multi-center, Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetic (PK) Study of Isatuximab (SAR650984) in Combination with REGN2810, or Isatuximab alone, in Patients with Advan*: *2017-002846-61 / ACT15319*. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002846-61, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

13. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Open-Label Study of Combinations of Standard and High Dose REGN2810 (Cemiplimab; Anti-PD-1 Antibody) and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) in the Second-Line Treatment of Patients wit*: *2017-003684-35 / R2810-ONC-1763*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003684-35, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

14. EU-Clinical Trials Register 0. *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*: *2017-001041-27 / R2810-ONC-16111*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001041-27, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

15. EU-Clinical Trials Register 0. *A Two-Part Randomized, Phase 3 Study of Combinations of Cemiplimab(Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-based Doublet Chemotherapy in First-line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Sm*: *2017-001311-36 / R2810-ONC-16113*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001311-36, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

16. WHO ICTRP 2018. *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*: *EUCTR2017-001041-27-NL / R2810-ONC-16111*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001041-27-NL, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

17. WHO ICTRP 2019. *A Study Of REGN2810 (Anti-PD 1 Antibody) Versus Standard Of Care In Patients With Lung Cancer*: *EUCTR2016-004407-31-CZ / R2810-ONC-1624;2016-004407-31-HU*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004407-31-CZ, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

18. WHO ICTRP 2019. *A study of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody) and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) in patients with lung cancer*: *EUCTR2017-003684-35-DE / R2810-ONC-1763*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003684-35-DE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

19. WHO ICTRP 2019. *Isatuximab in Combination with REGN2810 (cemiplimab) in Patients with Advanced Maligancies*: *EUCTR2017-002846-61-GB / ACT15319;IND 136026*. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002846-61-GB, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

20. WHO ICTRP 2020. *A STUDY OF REGN2810 (ANTI-PD 1 ANTIBODY) VERSUS STANDARD OF CARE IN PATIENTS WITH LUNG CANCER*: *EUCTR2016-004407-31-BG / R2810-ONC-1624;2016-004407-31-HU*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004407-31-BG, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

21. WHO ICTRP 2020. *A Study of REGN2810 and Ipilimumab in Patients With Lung Cancer*: *NCT03430063 / 2017-003684-35;R2810-ONC-1763*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03430063, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

22. WHO ICTRP 2020. *Combinations of Cemiplimab (Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-based Doublet Chemotherapy in Patients With Lung Cancer*: *NCT03409614 / 2017-001311-36;R2810-ONC-16113*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03409614, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

23. WHO ICTRP 2020. *REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer*: *JPRN-JapicCTI-184197 / NCT03515629*. Sanofi K.K. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184197, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

24. WHO ICTRP 2020. *Study of REGN 2810 Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT03088540 / 2016-004407-31;R2810-ONC-1624*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03088540, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

25. WHO ICTRP 2020. *Study of REGN4659 in Combination With Cemiplimab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT03580694 / R4659-ONC-1795*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580694, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

26. WHO ICTRP 2021. *A GLOBAL, RANDOMIZED, PHASE 3, OPEN-LABEL STUDY OF*: *PER-038-17 / NCT03088540;2016-004407-31*. Regeneron Pharmaceuticals Inc, (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=PER-038-17, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

27. WHO ICTRP 2021. *Isatuximab in Combination With REGN2810 (Cemiplimab) in Patients With Advanced Malignancies*: *NCT03367819 / 2017-002846-61;U1111-1197-7792;ACT15319*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03367819, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

28. WHO ICTRP 2021. *Neoadjuvant Cemiplimab for the Treatment of Resectable NSCLC, HCC, and HNSCC*: *NCT03916627 / R2810-ONC-1866*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03916627, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

29. WHO ICTRP 2021. *Phase 2 Trial of Voyager V1 in Combination With Cemiplimab in Cancer Patients*: *NCT04291105 / VYR-VSV2-203*. Vyriad, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04291105, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 – Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit Cemiplimab

1. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of REGN2810 and Ipilimumab in Patients With Lung Cancer*: *NCT03430063 / R2810-ONC-1763 2017-003684-35*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430063, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Combinations of Cemiplimab (Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-based Doublet Chemotherapy in Patients With Lung Cancer*: *NCT03409614 / R2810-ONC-16113 2017-001311-36*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409614, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

3. ClinicalTrialsGOV 2020. *Neoadjuvant Cemiplimab for the Treatment of Resectable NSCLC, HCC, and HNSCC*: *NCT03916627 / R2810-ONC-1866*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03916627, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

4. ClinicalTrialsGOV 2020. *REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer*: *NCT03515629 / R2810-ONC-16111 2017-001041-27*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515629, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

5. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of REGN4659 in Combination With Cemiplimab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT03580694 / R4659-ONC-1795*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580694, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

6. ClinicalTrialsGOV 2021. *ARGONAUT: Stool and Blood Sample Bank for Cancer Patients*: *NCT04638751 / PB-2020-01*. Persephone Biosciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638751, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

7. ClinicalTrialsGOV 2021. *Isatuximab in Combination With REGN2810 (Cemiplimab) in Patients With Advanced Malignancies*: *NCT03367819 / ACT15319 2017-002846-61 U1111-1197-7792*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367819, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

8. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase 2 Trial of Voyager V1 in Combination With Cemiplimab in Cancer Patients*: *NCT04291105 / VYR-VSV2-203*. Vyriad, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291105, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

9. ClinicalTrialsGOV 2021. *REGN7075 in Combination With Cemiplimab in Adult Participants With Advanced Solid Tumors*: *NCT04626635 / R7075-ONC-2009*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626635, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

10. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2 Open-label, Multi-center, Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetic (PK) Study of Isatuximab (SAR650984) in Combination with REGN2810, or Isatuximab alone, in Patients with Advan*: *2017-002846-61 / ACT15319*. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002846-61, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

11. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-Label Study of Combinations of Standard and High Dose REGN2810 (Cemiplimab; Anti-PD-1 Antibody) and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) in the Second-Line Treatment of Patients wit*: *2017-003684-35 / R2810-ONC-1763*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003684-35, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

12. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2017-001041-27 / R2810-ONC-16111*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001041-27, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

13. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Two-Part Randomized, Phase 3 Study of Combinations of Cemiplimab(Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-based Doublet Chemotherapy in First-line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Sm*: *2017-001311-36 / R2810-ONC-16113*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001311-36, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

14. WHO ICTRP 2018. *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*: *EUCTR2017-001041-27-NL / R2810-ONC-16111*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001041-27-NL, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

15. WHO ICTRP 2019. *A study of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody) and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) in patients with lung cancer*: *EUCTR2017-003684-35-DE / R2810-ONC-1763*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003684-35-DE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

16. WHO ICTRP 2019. *Isatuximab in Combination with REGN2810 (cemiplimab) in Patients with Advanced Maligancies*: *EUCTR2017-002846-61-GB / ACT15319;IND 136026*.

Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002846-61-GB, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

17. WHO ICTRP 2020. *A Study of REGN2810 and Ipilimumab in Patients With Lung Cancer*: *NCT03430063 / 2017-003684-35;R2810-ONC-1763*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03430063, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

18. WHO ICTRP 2020. *Combinations of Cemiplimab (Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-based Doublet Chemotherapy in Patients With Lung Cancer*: *NCT03409614 / 2017-001311-36;R2810-ONC-16113*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03409614, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

19. WHO ICTRP 2020. *REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer*: *JPRN-JapicCTI-184197 / NCT03515629*. Sanofi K.K. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184197, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

20. WHO ICTRP 2020. *Study of REGN4659 in Combination With Cemiplimab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT03580694 / R4659-ONC-1795*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580694, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

21. WHO ICTRP 2021. *Isatuximab in Combination With REGN2810 (Cemiplimab) in Patients With Advanced Malignancies*: *NCT03367819 / 2017-002846-61;U1111-1197-7792;ACT15319*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03367819, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

22. WHO ICTRP 2021. *Neoadjuvant Cemiplimab for the Treatment of Resectable NSCLC, HCC, and HNSCC*: *NCT03916627 / R2810-ONC-1866*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03916627, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

23. WHO ICTRP 2021. *Phase 2 Trial of Voyager V1 in Combination With Cemiplimab in Cancer Patients*: *NCT04291105 / VYR-VSV2-203*. Vyriad, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04291105, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

Suche nach RCT mit der ZVT Pembrolizumab

1. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients*: *NCT02661100 / CASE2Y16*. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661100, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

2. ClinicalTrialsGOV 2017. *89Zr-labeled Pembrolizumab in Patients With Non-small-cell Lung Cancer*: *NCT03065764 / PN221*. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065764, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

3. ClinicalTrialsGOV 2017. *Adjuvant Pembrolizumab in N2 Positive Non-small Cell Lung Cancer Patients*: *NCT03053856 / 2016-09-018*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053856, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

4. ClinicalTrialsGOV 2017. *Pembrolizumab + Idelalisib for Lung Cancer Study*: *NCT03257722 / GCC-16053*. Zhonglin Hao (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257722, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

5. ClinicalTrialsGOV 2017. *Pembrolizumab (MK-3475) as Maintainance in Treated Patients With Unresectable Stage III NSCLC*: *NCT03379441 / 2016-001252-22*. University of Turin, Italy (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379441, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

6. ClinicalTrialsGOV 2018. *Anti-MUC1 CAR T Cells and PD-1 Knockout Engineered T Cells for NSCLC*: *NCT03525782 / 2018-006*. The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525782, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

7. ClinicalTrialsGOV 2018. *Combining SBRT and Immunotherapy in Early Stage NSCLC Patients Planned for Surgery*: *NCT03446911 / MK3475-586*. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446911, abgerufen am:

03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

8. ClinicalTrialsGOV 2018. *Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02909452 / SNDX-275-0141*. Syndax Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909452, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

9. ClinicalTrialsGOV 2018. *Pembrolizumab in First Line Treatment of Advanced NSCLC Patients With PD-L1 Low Tumors*: *NCT03447678 / INT 178-17*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447678, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

10. ClinicalTrialsGOV 2018. *Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer*: *NCT02437136 / SNDX-275-0601 KN 142*. Syndax Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

11. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1)*: *NCT02758587 / GN15ON133 2015-003928-31*. NHS Greater Glasgow and Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758587, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

12. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02952989 / SGN2FF-001*. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

13. ClinicalTrialsGOV 2019. *Anti-PD-1 Alone or Combined With Autologous Cell Therapy in Advanced NSCLC*: *NCT03360630 / PD-1 plus DC-CIK for NSCLC*. Capital Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360630, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

14. ClinicalTrialsGOV 2019. *Atezolizumab as Induction Therapy in Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT02994576 / 2016-000270-38 2016/2362*. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994576, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

15. ClinicalTrialsGOV 2019. *Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors*: *NCT03656094 / SMC 2018-07-044*. Samsung Medical

Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656094, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

16. ClinicalTrialsGOV 2019. *Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients*: *NCT02511184 / A8081054 KEYNOTE 050 CRIZOTINIB*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511184, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

17. ClinicalTrialsGOV 2019. *Efficacy and Safety Study of Anlotinib With Pembrolizumab in Adults With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Treatment-naïve Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT04164745 / ALTER-L037*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164745, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

18. ClinicalTrialsGOV 2019. *Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab*: *NCT02710396 / AAAQ5450 1U54CA209997*. Naiyer Rizvi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710396, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

19. ClinicalTrialsGOV 2019. *Pembrolizumab + Platinum Doublets Without Radiation for Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) =50% Locally Advanced NSCLC*: *NCT04153734 / 57924-01*. Kobe Minimally Invasive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04153734, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

20. ClinicalTrialsGOV 2019. *Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT02448303 / ACE-ST-007*. Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448303, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

21. ClinicalTrialsGOV 2019. *PembRolIzuMab and Stereotactic Body Radiotherapy In Metastatic Non-small-cell lunG Cancer Patients*: *NCT03436056 / 4590*. Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436056, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

22. ClinicalTrialsGOV 2019. *Pembrolizumab in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT03245177 / CFTSp103*. Prof Corinne Faivre-Finn (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245177, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

23. ClinicalTrialsGOV 2019. *Personalized Therapeutic Anti-tumor Vaccine With Pembrolizumab and Standard of Care Chemotherapy in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer and Extensive Stage Small Cell Lung Cancer*: *NCT03166254 / 18-x429*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166254, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

24. ClinicalTrialsGOV 2019. *Phase 1 Study of Intradermal LV305 in Patients With Locally Advanced, Relapsed or Metastatic Cancer Expressing NY-ESO-1*: *NCT02122861 / ID-LV305-2013-001*. Immune Design (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122861, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

25. ClinicalTrialsGOV 2019. *Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT02963610 / TH-088*. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963610, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

26. ClinicalTrialsGOV 2019. *Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation*: *NCT03313804 / MCC-17-MULTI-20-PMC*. John L. Villano, MD, PhD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313804, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

27. ClinicalTrialsGOV 2019. *Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475*: *NCT03049618 / 0S-16-8 NCI-2017-00189 P30CA014089*. University of Southern California (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049618, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

28. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of LYC-55716 With Pembrolizumab in Adult Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT03396497 / LYC-55716-1002*. Lycera Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396497, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

29. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC)*: *NCT02564380 / AIO-TRK-0115*. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564380, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

30. ClinicalTrialsGOV 2019. *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)*: *NCT01295827 / P07990 MK-3475-001 2011-002371-42 KEYNOTE-001*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295827, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

31. ClinicalTrialsGOV 2019. *T-Cell PET Imaging With [18F]F-AraG in Lung Cancer*: *NCT03311672 / 176513 NCI-2018-02158*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311672, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

32. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors*: *NCT02452424 / PLX108-14 KEYNOTE-103*. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452424, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

33. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Safety and Efficacy Study of TAK-981 Plus Pembrolizumab in Participants With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors*: *NCT04381650 / TAK-981-1502*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381650, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

34. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study in the United States Using Electronic Medical Records (EMR) to Assess Effectiveness of Afatinib (Gilotrif) Following Pembrolizumab and Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Lung*: *NCT04552535 / 1200-0325*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04552535, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

35. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT02079636 / 15266 I3Y-MC-JPBJ 2013-004648-41 KEYNOTE-238*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02079636, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

36. ClinicalTrialsGOV 2020. *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)*: *NCT02775435 / 3475-407 2016-000229-38 173568 MK-3475-407 KEYNOTE-407*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775435, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

37. ClinicalTrialsGOV 2020. *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)-China Extension Study*: *NCT03875092 / 3475-407 China Extension 2016-000229-38 173568 MK-*

3475-407 KEYNOTE-407. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875092, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

38. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies*: *NCT03329950 / CDX1140-01 Keynote-A23*. Celldex Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

39. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors*: *NCT03775850 / EDP1503-101 KEYNOTE-939*. Evelo Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

40. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of LY3200882 and Pembrolizumab in Participants With Advanced Cancer*: *NCT04158700 / 17387 I8X-MC-JECD 2019-001156-18 KEYNOTE-961*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158700, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

41. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) With Pembrolizumab in Participants With Selected Hyaluronan High Solid Tumors*: *NCT02563548 / HALO-107-101*. Halozyme Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563548, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

42. ClinicalTrialsGOV 2020. *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)*: *NCT02039674 / 3475-021 MK-3475-021 KEYNOTE-021*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039674, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

43. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors*: *NCT03693014 / 18-359*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

44. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC*: *NCT02451930 / 15568 I4X-MC-JFCQ 2015-001291-22 KEYNOTE -099*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451930, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

45. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of the Safety and Tolerance of CAN04 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors*: *NCT04452214 / CAN04CLIN002*. Cantargia AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452214, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

46. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of ZN-c3 in Participants With Solid Tumors*: *NCT04158336 / ZN-c3-001*. K-Group Beta (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158336, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

47. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epacadostat, With or Without Pembrolizumab, in Advanced Solid Tumors*: *NCT03361228 / INCB 01158-202*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361228, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

48. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study With Pembrolizumab for Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT04393883 / IR2019001206*. Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04393883, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

49. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Trial of CV301 in Combination With Anti-PD-1 Therapy in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT02840994 / CV301-2015-201 MAGNI-LUNG-01*. Bavarian Nordic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840994, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

50. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Trial of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799, MK-3475-799)*: *NCT03631784 / 3475-799 MK-3475-799*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631784, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

51. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Open-label, Randomized, Parallel, Non Comparative, Phase II Trial of Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Platinum-based Chemotherapy Plus Nivolumab in Chemonaive Metastatic or Recurrent Squamous-Cell Lung Cancer (SqLC)*: *NCT03823625 / SQUINT-FoRT 04*. Fondazione Ricerca Traslazionale (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823625, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

52. ClinicalTrialsGOV 2020. *Analysis of Gut Microbiota in Patients With Brain Metastasis of Non-small Cell Lung Cancer Treated by Pembrolizumab Combined With Chemotherapy*: *NCT04333004 / 1*. Xiaorong Dong (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04333004, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

53. ClinicalTrialsGOV 2020. *Anti PD-1 Neo-adjuvant Treatment for NSCLC*: *NCT02938624 / 3282/16SMC*. Jair Bar, M.D., Ph.D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938624, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

54. ClinicalTrialsGOV 2020. *Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies*: *NCT04114136 / HCC 18-190*. Dan Zandberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

55. ClinicalTrialsGOV 2020. *Atezolizumab in Patients With NSCLC or Advanced Solid Tumors Having Had Prior Treatment With a PD-1 Inhibitor*: *NCT03977467 / MULTI 29*. SCRI Development Innovations, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03977467, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

56. ClinicalTrialsGOV 2020. *Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced NSCLC*: *NCT03184571 / BGBC008 MK-3475 PN531 2016-003609-32*. BerGenBio ASA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184571, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

57. ClinicalTrialsGOV 2020. *Biomarkers to Predict the Response to Pembrolizumab in Chinese NSCLC Patients*: *NCT04076228 / KWH201702*. Kiang Wu Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04076228, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

58. ClinicalTrialsGOV 2020. *Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab in NSCLC*: *NCT02382406 / HCRN LUN13-175*. Nisha Mohindra, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382406, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

59. ClinicalTrialsGOV 2020. *CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors*: *NCT03511391 / EC2017/1678*. University Hospital, Ghent (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

60. ClinicalTrialsGOV 2020. *Clinical Trial of SBRT and Systemic Pembrolizumab With or Without Avelumab/Ipilimumab +Dendritic Cells in NSCLC*: *NCT04571632 / 2019-BN-001*.

Universitair Ziekenhuis Brussel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04571632, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

61. ClinicalTrialsGOV 2020. *Combination Study of Guadecitabine and Pembrolizumab*: *NCT02998567 / CCR4420*. Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998567, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

62. ClinicalTrialsGOV 2020. *CTA Expression/Methylation and Response to Pembrolizumab of NSCLC Patients*: *NCT03571360 / 2017-000689-30*. Medical University of Vienna (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571360, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

63. ClinicalTrialsGOV 2020. *CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200)*: *NCT02043665 / 3475-200 2012-005256-42 VLA 009/ KEYNOTE-200*. Viralytics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

64. ClinicalTrialsGOV 2020. *Drug Concentration Monitoring of Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer Patients*: *NCT04557007 / 2017/9660*. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04557007, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

65. ClinicalTrialsGOV 2020. *Dynamic PET/CT Evaluated the Response of Neoadjuvant Anti-PD1 Combination With Chemotherapy for ?a-?b NSCLC*: *NCT04586465 / ZDWY.XWK.003*. Fifth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586465, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

66. ClinicalTrialsGOV 2020. *Dynamics of 18-FDG Uptake in Stage III/IV Non Small Cell Lung Cancer During First Line Pembrolizumab Treatment*: *NCT03832348 / CHB18.05*. Centre Henri Becquerel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832348, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

67. ClinicalTrialsGOV 2020. *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*: *NCT02581943 / IRB00034830 NCI-2015-01708 CCCWFU #62415 CCCWFU 62415 P30CA012197*. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581943, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

68. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluating the Combination of MK-3475 and Sterotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC*: *NCT02407171 / 1411014879*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407171, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

69. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT03014648 / 16-153*. Liza Villaruz, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014648, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

70. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluating the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Combined With MWA for Advanced NSCLC*: *NCT03769129 / Keytruda and MWA for NSCLC*. Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769129, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

71. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT04157985 / 19-135*. Antoinette J Wozniak (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

72. ClinicalTrialsGOV 2020. *Expressing Personalized Tumor Antigens Study*: *NCT03265080 / ADXS-NEO-02*. Advaxis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265080, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

73. ClinicalTrialsGOV 2020. *First-time-in-human (FTIH) Study of GSK3145095 Alone and in Combination With Other Anticancer Agents in Adults With Advanced Solid Tumors*: *NCT03681951 / 205013*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03681951, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

74. ClinicalTrialsGOV 2020. *Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors*: *NCT04116320 / 21850*. Craig L Slingluff, Jr (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

75. ClinicalTrialsGOV 2020. *FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors*: *NCT03841110 / FT500-101*. Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

76. ClinicalTrialsGOV 2020. *GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma*: *NCT04060342 / GB1275-1101 (KEYNOTE-A36)*. GB006, Inc., a wholly owned subsidiary of Gossamer Bio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

77. ClinicalTrialsGOV 2020. *GRN-1201 With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic PD-L1+ NSCLC*: *NCT03417882 / GRN-1201-002*. BrightPath Biotherapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417882, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

78. ClinicalTrialsGOV 2020. *Gut Microbiota and Cancer Immunotherapy Response*: *NCT04682327 / B2020-300*. Shanghai Zhongshan Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04682327, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

79. ClinicalTrialsGOV 2020. *Imaging Perfusion Restrictions From Extracellular Solid Stress - An Open-label Losartan Study*: *NCT03951142 / ImPRESS 2018-003229-27*. Kyrre Eeg Emblem (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951142, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

80. ClinicalTrialsGOV 2020. *Immunotherapy in Lung Cancer: Treatment After IO Cessation*: *NCT04465942 / 01171*. European Lung Cancer Working Party (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04465942, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

81. ClinicalTrialsGOV 2020. *Immunotherapy With or Without SBRT in Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT03867175 / IRB00056681 NCI-2019-01259 CCCWFU 62718 P30CA012197*. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03867175, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

82. ClinicalTrialsGOV 2020. *Impact of Inactivated Trivalent Influenza Vaccine on NSCLC Patients Receiving PD-1 / PD-L1 Inhibitors*: *NCT04355806 / TIV-NSCLC-PD1*. Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04355806, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

83. ClinicalTrialsGOV 2020. *INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies*: *NCT03277352 / INCAGN 1876-202*. Incyte Biosciences International Sàrl (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

84. ClinicalTrialsGOV 2020. *Liver Toxicity in Lung Cancer Patients Treated With Immune-checkpoint Inhibitors*: *NCT04595734 / 2019/PID14816*. Western Sydney Local Health District (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04595734, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

85. ClinicalTrialsGOV 2020. *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)*: *NCT03631706 / MS200647_0037 2018-001517-32*. EMD Serono Research & Development Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631706, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

86. ClinicalTrialsGOV 2020. *Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation*: *NCT04107168 / MITRE C7535/A27717*. CCTU- Cancer Theme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107168, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

87. ClinicalTrialsGOV 2020. *MK-3475 and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT02422381 / 15-011A*. Providence Health & Services (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422381, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

88. ClinicalTrialsGOV 2020. *Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in NSCLC*: *NCT02987998 / CASE4516*. Nathan Pennell, MD, PhD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987998, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

89. ClinicalTrialsGOV 2020. *Neoadjuvant Nivolumab in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer*: *NCT03732664*. Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732664, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

90. ClinicalTrialsGOV 2020. *Neoadjuvant Therapy of Pembrolizumab + Ramucirumab for PD-L1 Positive Stage IB-IIIA Lung Cancer (EAST ENERGY)*: *NCT04040361 / EPOC1710*. Masahiro Tsuboi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04040361, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

91. ClinicalTrialsGOV 2020. *Nivolumab in Prostate Cancer With DNA Repair Defects (ImmunoProst Trial)*: *NCT03040791 / 64121317.4.1001.5330*. Hospital Moinhos de Vento (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03040791, abgerufen am:

03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

92. ClinicalTrialsGOV 2020. *Oncolytic MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Non-Small Cell Lung Cancer Patients*: *NCT02879760 / Ad/MG1-MAGEA3-001 (Sandpiper)*. Turnstone Biologics, Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879760, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

93. ClinicalTrialsGOV 2020. *Oral Decitabine and Tetrahydrouridine as Epigenetic Priming for, Pembrolizumab-Mediated Immune Checkpoint Blockade in Patients With Inoperable, or Unresectable Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers and Esophageal Carcinomas*: *NCT03233724 / 170140 17-C-0140*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233724, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

94. ClinicalTrialsGOV 2020. *PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study*: *NCT04115410 / SKKU-2019-PD1ICI*. Sungkyunkwan University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115410, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

95. ClinicalTrialsGOV 2020. *PD-1 Inhibitors and Chemotherapy With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT03774732 / UC-0107/1718*. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774732, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

96. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab After Lung SBRT for Medically Inoperable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT03574220 / CASE7516*. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574220, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

97. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab After SBRT Versus Pembrolizumab Alone in Advanced NSCLC*: *NCT02492568 / M14PRT 2014-003935-20 NL51468.031.14*. The Netherlands Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492568, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

98. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC*: *NCT02658097 / CASE1516*. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658097, abgerufen am:

03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

99. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib*: *NCT02364609 / 704874 UCDCC#250 1200.237 P30CA093373 51657 NCI-2015-00126*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364609, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

100. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab and Magnetic Resonance Imaging With Ferumoxytol in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases*: *NCT03325166 / STUDY00016709 NCI-2017-01730*. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325166, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

101. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab and Palliative Radiotherapy in Lung*: *NCT02587455 / CCR 4282*. Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02587455, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

102. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases*: *NCT02858869 / IRB00086461 NCI-2016-00718 RAD3179-16*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858869, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

103. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab Combined With Double Platinum Based Chemotherapy for Potentially Resectable NSCLC*: *NCT04324151 / PERSPECT*. Hunan Province Tumor Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04324151, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

104. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors*: *NCT02646748 / 39110-107*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

105. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab for Metastatic NSCLC Patients Expressing PD-L1 Who Have Their Own PDX*: *NCT03134456 / 2017-02-004*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03134456, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

106. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab in Treating Patients With EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT02879994 / 15-*

001818 NCI-2016-00861 Garon Pembrolizumab IST NSCLC P30CA016042. Jonsson Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879994, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

107. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT02681549 / 1512016953*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681549, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

108. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT*: *NCT03435952 / 2017-0719 NCI-2018-00757*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435952, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

109. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab With or Without Chemotherapy Before Surgery in Treating Patients With Stage I-IIIA Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT04061590 / 19702 NCI-2019-04763*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061590, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

110. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab-PET Imaging*: *NCT02760225 / 201600163*. University Medical Center Groningen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760225, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

111. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase 1/2 Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies*: *NCT04383938 / A20-11195*. Aprea Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04383938, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

112. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase 2 TaxRamPem for Patients With Metastatic or Recurrent NSCLC Who Progressed on Platinum-Doublet and PD-1/PD-L1 Blockade*: *NCT04340882 / STUDY00000030 NCI-2020-01134 WINSHIP4950-20 P30CA138292*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340882, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

113. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab*: *NCT03236935 / Pro00017492*. Jorge G. Darcourt (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

114. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pilot Study of Nilogen 3D-EX and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 or Anti-PDL1 in NSCLC*: *NCT03371992 / NO88352235*. Nilogen Oncosystems (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371992, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

115. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pilot Study of Performance Status 2 vs. Performance Status 0-1 Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Chemo/Immunotherapy*: *NCT04253964 / IRB00063540 WFBCCC 62619 P30CA012197*. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04253964, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

116. ClinicalTrialsGOV 2020. *Radical-Dose Image Guided Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Undergoing Immunotherapy*: *NCT03176173 / IRB-40088 NCI-2017-00952 LUN0088*. Stanford University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03176173, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

117. ClinicalTrialsGOV 2020. *Ramucirumab and Pembrolizumab for the Treatment of EGFR Mutant Recurrent or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT04120454 / OSU-19132 NCI-2019-05348 P30CA016058*. Ohio State University Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04120454, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

118. ClinicalTrialsGOV 2020. *Ramucirumab and Pembrolizumab Versus Standard of Care in Treating Patients With Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer (A Lung-MAP Non-Match Treatment Trial)*: *NCT03971474 / S1800A NCI-2019-00703 U10CA180888*. Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971474, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

119. ClinicalTrialsGOV 2020. *REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer*: *NCT03515629 / R2810-ONC-16111 2017-001041-27*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515629, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

120. ClinicalTrialsGOV 2020. *Rh-endostatin Combined With Chemotherapy and Pembrolizumab for Advanced NSCLC*: *NCT04094909 / CROC1902*. Guangzhou Institute of Respiratory Disease (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094909, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

121. ClinicalTrialsGOV 2020. *Rucaparib and Pembrolizumab for Maintenance Therapy in Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT03559049 / UMCC 2018.033 HUM00142973*. University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559049, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

122. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors*: *NCT03544723 / Ad-p53-002*. MultiVir, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

123. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer*: *NCT02713529 / 20150195 MASTERKEY 2016-001080-36 KEYNOTE-347*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713529, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

124. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine*: *NCT03633110 / GEN-009-101*. Genocea Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633110, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

125. ClinicalTrialsGOV 2020. *Sintilimab Versus Pembrolizumab for Advanced-stage Non-Small-Cell Lung Cancer*: *NCT04252365 / CTONG1901*. Guangdong Association of Clinical Trials (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04252365, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

126. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of ADXS-503 With or Without Pembro in Subjects With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT03847519 / ADXS-503-101*. Advaxis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03847519, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

127. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of AGEN1884 With Pembrolizumab in 1L NSCLC*: *NCT03411473 / C-500-03*. Agenus Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03411473, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

128. ClinicalTrialsGOV 2020. *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)*: *NCT02346955 / 6018-001 CB-24-01 MK-6018-001*. Famewave Ltd. (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

129. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Pembrolizumab and Single Agent Chemotherapy as First Line Treatment for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status of 2*: *NCT04297605 / ULUN19148*. University of Rochester (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04297605, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

130. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Pembrolizumab Given With Ipilimumab or Placebo in Participants With Untreated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-598/KEYNOTE-598)*: *NCT03302234 / 3475-598 2016-004364-20 MK-3475-598 KEYNOTE-598*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03302234, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

131. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-025/KEYNOTE-025)*: *NCT02007070 / 3475-025 142500 MK-3475-025*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007070, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

132. ClinicalTrialsGOV 2020. *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)*: *NCT02504372 / 3475-091 2015-000575-27 EORTC-1416-LCG 163457 MK-3475-091 KEYNOTE-091*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504372, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

133. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Participants Previously Treated for Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-033/KEYNOTE-033)*: *NCT02864394 / 3475-033 MK-3475-033 KEYNOTE-033*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864394, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

134. ClinicalTrialsGOV 2020. *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)*: *NCT02578680 / 3475-189 2015-003694-15 163421 MK-3475-189*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578680, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

135. ClinicalTrialsGOV 2020. *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)-Japan Extension Study*: *NCT03950674 / 3475-189 Japan Extension 2015-003694-15 163421 MK-3475-189 KEYNOTE-189*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03950674, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

136. ClinicalTrialsGOV 2020. *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)*: *NCT02835690 / 3475-032 MK-3475-032 KEYNOTE-032*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02835690, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

137. ClinicalTrialsGOV 2020. *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)*: *NCT01905657 / 3475-010 2012-004391-19 132355 MK-3475-010*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905657, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

138. ClinicalTrialsGOV 2020. *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)*: *NCT03715205 / 3475-593 MK-3475-593 KEYNOTE 593*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715205, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

139. ClinicalTrialsGOV 2020. *The Combination of Anlotinib and Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced NSCLC Patients With Muti-line Therapy*: *NCT04670107 / ANLOIM*. The Affiliated Hospital of Qingdao University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04670107, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

140. ClinicalTrialsGOV 2020. *The Selective Personalized Radio-Immunotherapy for Locally Advanced NSCLC Trial*: *NCT03523702 / 2018-8945*. Albert Einstein College of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523702, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

141. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trial of a Personalized and Adaptive Neoantigen Dose-Adjusted Vaccine Concurrently With Pembrolizumab*: *NCT04266730 / LCCC1804*. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04266730, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

142. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trial of Brigatinib After Treatment With Next-Generation ALK Inhibitors*: *NCT02706626 / ARI-AT-002*. Criterium, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706626, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

143. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trial Of Pembrolizumab And Nintedanib*: *NCT02856425 / 2015-004511-21 2015/2329*. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856425, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

144. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trial to Evaluate Safety and Efficacy of Vinorelbine With Metronomic Administration in Combination With Atezolizumab as Second-line Treatment for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT03801304 / 29BRC18-0005 (VinMetAtezo)*. University Hospital, Brest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801304, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

145. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma*: *NCT03229278 / 051707 NCI-2017-01155 Pro20170000453 P30CA072720*. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

146. ClinicalTrialsGOV 2020. *UCDCC#269: A Pilot Study of Interlesional IL-2 and RT in Patients With NSCLC*: *NCT03224871 / 1032095 UCDCC#269*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224871, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

147. ClinicalTrialsGOV 2020. *UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade*: *NCT03474497 / 1166212*. Megan Daly, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

148. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Clinical Study of T3011 When Administered Via Intravenous Infustion in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors*: *NCT04780217 / MVR-T3011-003*. ImmVira Pharma Co. Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04780217, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

149. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Clinical Trial Assessing BT-001 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Metastatic or Advanced Solid Tumors*: *NCT04725331 / BT-001.01*. TRANSGENE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04725331, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

150. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Subcutaneously-Administered Cytokine ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) as a Single Agent and in Combination With Anti-PD-1 Antibody (Pembrolizumab) in Subjects With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors (ARTISTRY-2)*: *NCT03861793 / ALKS 4230-001*. Alkermes, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861793, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

151. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Dose Escalation Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies*: *NCT04244552 / ATRC-101-A01*. Atreca, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

152. ClinicalTrialsGOV 2021. *A First-in-human Study Using BDC-1001 in Advanced HER2-Expressing Solid Tumors*: *NCT04278144 / BBI-20201001*. Bolt Biotherapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04278144, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

153. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) With Pembrolizumab and Chemotherapy for Patients With Lung Cancer*: *NCT03380871 / NT-002; KEYNOTE: MK-3475-779*. BioNTech US Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380871, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

154. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors*: *NCT02009449 / 17159 J1L-AM-JZGA AM0010-001*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

155. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies*: *NCT03590054 / 18956 NCI-2018-01395*. Rahul Aggarwal (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590054, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

156. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Prospective Study of Constructing Immune Repertoire to Monitor the Therapeutic Effect in NSCLC Patients*: *NCT03373955 / GHR-001*. Sichuan University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373955, abgerufen

am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

157. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Safety Study of Oral Venetoclax in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Adult Participants With Previously Untreated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With High Programmed Cell Death Ligand-1 (PD-L1) Expression*: *NCT04274907 / M19-700*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04274907, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

158. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Safety Study of SEA-TGT (SGN-TGT) in Advanced Cancer*: *NCT04254107 / SGNTGT-001*. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254107, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

159. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Single-cell Approach to Identify Biomarkers of Efficacy and Toxicity for ICI in NSCLC*: *NCT04807114 / S63531*. Universitaire Ziekenhuizen Leuven (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04807114, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

160. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer*: *NCT02779751 / 16177 I3Y-MC-JPCE 2015-005156-94 KEYNOTE 287*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

161. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors*: *NCT03611868 / APG-115-US-002 Keynote MK-3475-B66*. Ascentage Pharma Group Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03611868, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

162. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of ASP1948, Targeting an Immune Modulatory Receptor as a Single Agent and in Combination With a PD-l Inhibitor (Nivolumab or Pembrolizumab) in Subjects With Advanced Solid Tumors*: *NCT03565445 / 1948-CL-0101 2018-003873-82 KEYNOTE KN-A87 jRCT2031200341*. Astellas Pharma Global Development, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565445, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

163. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of ASP1951 in Subjects With Advanced Solid Tumors*: *NCT03799003 / 1951-CL-0101 2019-002287-27 KEYNOTE KN-B02*. Astellas Pharma Global Development, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799003,

abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

164. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of BGB-A1217 With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Participants With Untreated Lung Cancer*: *NCT04746924 / BGB-A317-A1217-302*. BeiGene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04746924, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

165. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab (MK-3475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-495/KEYNOTE-495)*: *NCT03516981 / 3475-495 MK-3475-495 194621 KEYNOTE-495*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516981, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

166. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Combination Therapies With Viagenpumatucel-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT02439450 / HS110-102*. Heat Biologics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439450, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

167. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT03311334 / BBI-DSP7888-102CI*. Sumitomo Dainippon Pharma Oncology, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

168. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723)*: *NCT03085914 / INCB 24360-207 / ECHO-207 2016-004678-16*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085914, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

169. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of MK-0482 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-0482-001)*: *NCT03918278 / 0482-001 MK-0482-001 2020-004089-20*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03918278, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

170. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of mRNA-5671/V941 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (V941-001)*: *NCT03948763 / V941-001*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03948763,

abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

171. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Pembrolizumab in Patients With Neuroendocrine Tumors*: *NCT02939651 / GI-087*. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939651, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

172. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Pembrolizumab With Carboplatin and Gemcitabine in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer*: *NCT02755272 / BR-076*. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755272, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

173. ClinicalTrialsGOV 2021. *A 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-715-06/ECHO-306-06)*: *NCT03322566 / KEYNOTE-715-06/ECHO-306-06 2017-001810-27*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322566, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

174. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Maintenance Olaparib in First-line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC, MK-7339-008/KEYLYNK-008)*: *NCT03976362 / 7339-008 2018-004721-88 MK-7339-008 KEYLYNK-008 194894*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03976362, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

175. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT04222972 / BO42864 2019-002463-10 BLU-667-2303*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04222972, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

176. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer*: *NCT02443324 / 15787 I4T-MC-JVDF 2015-001473-40 KEYNOTE -098*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

177. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of RGX-104 in Patients With Advanced Solid Malignancies and Lymphoma*: *NCT02922764 / RGX-104-001*. Rgenix, Inc. (Hrsg.). Verfügbar

unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922764, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

178. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Sargramostim Plus Pembrolizumab With or Without Pemetrexed in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT04856176 / GM-CSF*. Tufts Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04856176, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

179. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of SBT6050 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced HER2 Expressing Solid Tumors*: *NCT04460456 / SBT6050-101*. Silverback Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

180. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT04194944 / 17479 J2G-MC-JZJC 2019-001979-36*. Loxo Oncology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194944, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

181. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of TAK-676 With Pembrolizumab After Radiation Therapy to Treat a Number of Cancers*: *NCT04879849 / TAK-676-1003 U1111-1252-0338*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04879849, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

182. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of the CD73 Inhibitor LY3475070 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Cancer*: *NCT04148937 / 17504 J2I-MC-JZMA 2019-003270-64 Keynote A57*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148937, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

183. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of the Effects of ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) on Subjects With Solid Tumors*: *NCT02799095 / ALK4230-A101*. Alkermes, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799095, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

184. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin Versus Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin in Participants With Previously Untreated Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT04619797 / BO42592 2020-002851-39*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04619797, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

185. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of XmAb(r)22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03849469 / XmAb22841-01 DUET-4*. Xencor, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

186. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILIxadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer*: *NCT03735290 / IM-202*. Immunicum AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735290, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

187. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Evaluate Immunotherapy Combinations in Participants With Lung Cancer*: *NCT03846310 / AB928CSP0004*. Arcus Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03846310, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

188. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Evaluate Safety, Tolerability, PK/PD and Preliminary Efficacy of HBM4003 Combined With Anti-PD-1 Antibody*: *NCT04866485 / 4003.3*. Harbour BioMed (Guangzhou) Co. Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04866485, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

189. ClinicalTrialsGOV 2021. *Adjuvant Pembrolizumab vs Observation Following Curative Resection for Stage I Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Primary Tumors Between 1-4 cm*: *NCT04317534 / BTCRC-LUN18-153*. Greg Durm, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04317534, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

190. ClinicalTrialsGOV 2021. *Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Neoantigens in People With Metastatic Cancer*: *NCT03412877 / 180049 18-C-0049*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412877, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

191. ClinicalTrialsGOV 2021. *ALT-803 Plus Nivolumab in Patients With Pretreated, Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT02523469 / 102323*. Medical University of South Carolina (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523469, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

192. ClinicalTrialsGOV 2021. *An Open-label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK3326595 in Participants With Solid Tumors and Non-Hodgkin's Lymphoma*: *NCT02783300 / 204653 2016-*

000278-39. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783300, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

193. ClinicalTrialsGOV 2021. *AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors*: *NCT04432857 / AN0025S0103 2019-003960-37 Keynote 879*. Adlai Nortye Biopharma Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432857, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

194. ClinicalTrialsGOV 2021. *Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors*: *NCT02903914 / INCB 01158-101 Mk3475 Keynote 741*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

195. ClinicalTrialsGOV 2021. *ARGONAUT: Stool and Blood Sample Bank for Cancer Patients*: *NCT04638751 / PB-2020-01*. Persephone Biosciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638751, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

196. ClinicalTrialsGOV 2021. *Atezolizumab Plus 8 Gy Single-fraction Radiotherapy for Advanced Oligoprogressive NSCLC*: *NCT04549428 / IOSI-LUNG-001*. Oncology Institute of Southern Switzerland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04549428, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

197. ClinicalTrialsGOV 2021. *Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206)*: *NCT02959437 / INCB 24360-206 / ECHO-206*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959437, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

198. ClinicalTrialsGOV 2021. *Bempegaldesleukin and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors*: *NCT03138889 / 16-214-05*. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138889, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

199. ClinicalTrialsGOV 2021. *BI-1808 as a Single Agent and With Pembrolizumab in Treatment of Advanced Malignancies*: *NCT04752826 / 19-BI-1808-01*. BioInvent International AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04752826, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

200. ClinicalTrialsGOV 2021. *Biomarkers of Response to Pembrolizumab Combined With Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782, MK-3475-782)*: *NCT03664024 / 3475-782 2018-002598-22 MK-3475-782*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03664024, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

201. ClinicalTrialsGOV 2021. *Breathomics as Predictive Biomarker for Checkpoint Inhibitor Response*: *NCT04146064 / IO-Breathomics 19-5936*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146064, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

202. ClinicalTrialsGOV 2021. *Brentuximab Vedotin With Pembrolizumab in Metastatic Solid Tumors*: *NCT04609566 / SGN35-033 KEYNOTE B81*. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04609566, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

203. ClinicalTrialsGOV 2021. *Carboplatin, Taxane And Ramucirumab for Patients With NSCLC After Pemetrexed or Pembrolizumab Maintenance*: *NCT04332367 / UPCC 05519 IRB833759*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332367, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

204. ClinicalTrialsGOV 2021. *CCL21-Gene Modified Dendritic Cell Vaccine and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT03546361 / 17-000174 NCI-2018-01244 HEMONC CIRM IST Lung K08CA245249*. Jonsson Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546361, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

205. ClinicalTrialsGOV 2021. *cDC1 Prognostic and Predictive Role in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors*: *NCT04069442 / 38RC19.100 2019-A00959-48*. University Hospital, Grenoble (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04069442, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

206. ClinicalTrialsGOV 2021. *CIMAvax Vaccine, Nivolumab, and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer or Squamous Head and Neck Cancer*: *NCT02955290 / I 286816 NCI-2016-01467 P30CA016056*. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955290, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

207. ClinicalTrialsGOV 2021. *Circulating Tumor DNA Alterations in Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Pembrolizumab*: *NCT04791215 / AAAS7953*. Columbia University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04791215, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

208. ClinicalTrialsGOV 2021. *Combination of TATE and PD-1 Inhibitor in Liver Cancer*: *NCT03259867 / LT-004*. Teclison Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259867, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

209. ClinicalTrialsGOV 2021. *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*: *NCT03625323 / TACTI-002 Keynote-PN798*. Immutep S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625323, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

210. ClinicalTrialsGOV 2021. *Combination Therapy With Intravenous VSV-IFNß-NIS and Pembrolizumab in Refractory NSCLC and HNSCC*: *NCT03647163 / VYR-VSV2-202*. Vyriad, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647163, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

211. ClinicalTrialsGOV 2021. *Consolidation Pembrolizumab Following Chemoradiation in Patients With Inoperable/Unresectable Stage III NSCLC*: *NCT02343952 / HCRN LUN14-179*. Nasser Hanna, M.D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343952, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

212. ClinicalTrialsGOV 2021. *CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers*: *NCT03454451 / CPI-006-001*. Corvus Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

213. ClinicalTrialsGOV 2021. *Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (TROPION-Lung02)*: *NCT04526691 / DS1062-A-U102 2020-006047-25 jRCT2031200193 KEYNOTE KN-B43*. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04526691, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

214. ClinicalTrialsGOV 2021. *Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients*: *NCT04291755 / PB-002*. Persephone Biosciences (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291755, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

215. ClinicalTrialsGOV 2021. *Dose Escalation and Expansion Study of FLX475 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab*: *NCT03674567 / FLX475-02 KEYNOTE-877*. RAPT Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674567, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

216. ClinicalTrialsGOV 2021. *Dose Tapering and Early Discontinuation to InCreAse cosT-effectIveness Of Immunotherapy for NSCLC*: *NCT04909684 / NVALT30 / DEDICATION-1 2020-000493-15*. Radboud University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04909684, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

217. ClinicalTrialsGOV 2021. *DS8201a and Pembrolizumab in Participants With Locally Advanced/Metastatic Breast or Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT04042701 / DS8201-A-U106 2018-002489-38 KEYNOTE KN-797*. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042701, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

218. ClinicalTrialsGOV 2021. *Effect of Tumor Treating Fields (TTFields) (150 kHz) Concurrent With Pembrolizumab for Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT04892472 / EF- 36 KEYNOTE-B36*. NovoCure GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892472, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

219. ClinicalTrialsGOV 2021. *Effects of Single Agent Niraparib and Niraparib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Participants*: *NCT03308942 / 213352 3000-02-001*. Tesaro, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03308942, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

220. ClinicalTrialsGOV 2021. *Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum Doublet Chemotherapy as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants With Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB (T3-4N2) Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-671/KEYNOTE-671)*: *NCT03425643 / 3475-671 2017-001832-21 MK-3475-671 183970*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425643, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

221. ClinicalTrialsGOV 2021. *Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Lenvatinib (E7080/MK-7902) vs. Docetaxel in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Progressive Disease (PD) After Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy (MK-7902-008/E7080-G000-316/LEAP-008)*: *NCT03976375 / 7902-008*

MK-7902-008 LEAP-008 2018-003791-12 E7080-G000-316 195003. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03976375, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

222. ClinicalTrialsGOV 2021. *Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) in Adults With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Treatment-naïve Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)(MK-7902-007/E7080-G000-314/LEAP-007)*: *NCT03829332 / 7902-007 MK-7902-007 E7080-G000-314 LEAP-007 2018-003794-98 194670*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829332, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

223. ClinicalTrialsGOV 2021. *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)*: *NCT03473925 / 7123-034 MK-7123-034*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473925, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

224. ClinicalTrialsGOV 2021. *Efficacy and Safety Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Unresected Stage I or IIA Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-867/KEYNOTE-867)*: *NCT03924869 / 3475-867 MK-3475-867 2018-004320-11 KEYNOTE-867 194909*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924869, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

225. ClinicalTrialsGOV 2021. *Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) in Adults With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Treatment-naïve Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [MK-7902-007/E7080-G000-314/LEAP-007] - China Extension Study*: *NCT04676412 / 7902-007 China Extension MK-7902-007 E7080-G000-314 LEAP-007 2018-003794-98*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04676412, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

226. ClinicalTrialsGOV 2021. *Efficacy Comparison of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT04581824 / 213403*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04581824, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

227. ClinicalTrialsGOV 2021. *Energy for Lymphocytes*: *NCT04879316 / HCochin*. Hôpital Cochin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04879316, abgerufen

am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

228. ClinicalTrialsGOV 2021. *Evaluation System for the Efficacy of Immunologic Checkpoint Inhibitors in NSCLC*: *NCT04629027 / 2020-2-2153*. Beijing Cancer Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04629027, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

229. ClinicalTrialsGOV 2021. *Exemestane in Post-Menopausal Women With NSCLC*: *NCT02666105 / 2015LS095*. Masonic Cancer Center, University of Minnesota (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666105, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

230. ClinicalTrialsGOV 2021. *Feasibility Study on Expandion of MILs From NSCLC and SCLC Patients and Infusion With Pembrolizumab*: *NCT04677361 / TH-161 20-1031*. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04677361, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

231. ClinicalTrialsGOV 2021. *Genetic Testing in Screening Patients With Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Cancer That Has Been or Will Be Removed by Surgery (The ALCHEMIST Screening Trial)*: *NCT02194738 / NCI-2014-01509 A151216 U10CA180821 U10CA180830 U10CA031946*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194738, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

232. ClinicalTrialsGOV 2021. *Granzyme B PET Imaging Drug as a Predictor of Immunotherapy Response in Melanoma or NSCLC Participants*: *NCT04169321 / 2019-hGZP-101.09*. Cytosite Biopharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169321, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

233. ClinicalTrialsGOV 2021. *Grapiprant (ARY-007) and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Post-PD-1/L1 NSCLC Adenocarcinoma*: *NCT03696212 / ARYS-002 KEYNOTE-888*. Arrys Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696212, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

234. ClinicalTrialsGOV 2021. *GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients*: *NCT02575404 / 15-166*. Providence Health & Services (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575404, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

235. ClinicalTrialsGOV 2021. *GSK3174998 Alone and With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors (ENGAGE-1)*: *NCT02528357 / 201212 2015-000152-14*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528357, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

236. ClinicalTrialsGOV 2021. *HX008 Plus Chemotherapy VS Pembrolizumab Plus Chemotherapy As the First-line Treatment in Participants With Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT04750083 / HX008-NSCLC-II/III-01*. Taizhou Hanzhong biomedical co. LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04750083, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

237. ClinicalTrialsGOV 2021. *Hypofractionated Radiation Therapy to Improve Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT03035890 / WVU010516*. West Virginia University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035890, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

238. ClinicalTrialsGOV 2021. *Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer*: *NCT03050060 / 9712 NCI-2016-01816 P30CA015704 RG3117000*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

239. ClinicalTrialsGOV 2021. *Immunotherapy SBRT Sensitization of the Programmed Death-1 (PD-1) Effect*: *NCT03825510 / CKHS 17-009*. Crozer-Keystone Health System (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03825510, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

240. ClinicalTrialsGOV 2021. *Improved Therapy Response Assessment in Metastatic Brain Tumors*: *NCT03458455 / 2013/1033 LOOPS*. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458455, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

241. ClinicalTrialsGOV 2021. *Induction of Sensecence Using Dexamethasone to Re-sensitize NSCLC to Anti-PD1 Therapy*: *NCT04037462 / CSDR-002-18F*. VA Office of Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04037462, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

242. ClinicalTrialsGOV 2021. *Investigation of Circulating Tumor Cells From Cancer Patients Undergoing Radiation Therapy*: *NCT02449837 / LCCC1408*. UNC Lineberger

Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449837, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

243. ClinicalTrialsGOV 2021. *IO102 With Pembrolizumab, With or Without Chemotherapy, as First-line Treatment of Metastatic NSCLC*: *NCT03562871 / IO102-012 / KN-764 2018-000139-28 KEYNOTE-764*. IO Biotech (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03562871, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

244. ClinicalTrialsGOV 2021. *KEAPSAKE: A Study of Telaglenastat (CB-839) With Standard-of-Care Chemoimmunotherapy in 1L KEAP1/NRF2-Mutated, Nonsquamous NSCLC*: *NCT04265534 / CX-839-014*. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04265534, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

245. ClinicalTrialsGOV 2021. *KEYMAKER-U01 Substudy 1: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy When Used With Investigational Agents in Treatment-naïve Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-01A/KEYMAKER-U01A)*: *NCT04165070 / 3475-01A MK-3475-01A KEYMAKER-U01A 2020-001626-56*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04165070, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

246. ClinicalTrialsGOV 2021. *KEYMAKER-U01 Substudy 2: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) When Used With Investigational Agents in Treatment-naïve Participants With Anti-programmed Cell Death Receptor Ligand 1 (PD-L1) Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-01B/KEYMAKER-U01B)*: *NCT04165083 / 3475-01B MK-3475-01B KEYMAKER-U01B 2020-001627-14*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04165083, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

247. ClinicalTrialsGOV 2021. *KEYMAKER-U01 Substudy 3: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) When Used With Investigational Agents in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), Previously Treated With Anti-programmed Cell Death Receptor Ligand 1 (PD-L1) Therapy (MK-3475-01C/KEYMAKER-U01C)*: *NCT04165096 / 3475-01C MK-3475-01C KEYMAKER-U01C 2020-001629-29*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04165096, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

248. ClinicalTrialsGOV 2021. *KEYMAKER-U01 Umbrella Master Study: Studies of Investigational Agents With Either Pembrolizumab (MK-3475) Alone or With Pembrolizumab PLUS Chemotherapy in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)*

(MK-3475-U01/KEYMAKER-U01): *NCT04165798 / 3475-U01 MK-3475-U01 KEYMAKER-U01*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04165798, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

249. ClinicalTrialsGOV 2021. *LIquid Biopsy to prEdict Responses To First-line immunotherapY in Metastatic Non-small Cell LUNG Cancer. LIBERTY LUNG*: *NCT04790682 / IC 2020-02*. Institut Curie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790682, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

250. ClinicalTrialsGOV 2021. *LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis*: *NCT04187872 / IRB201902411 OCR26353*. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

251. ClinicalTrialsGOV 2021. *Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors*: *NCT03637803 / MRx0518-I-002 Keynote MK3475-823*. 4D pharma plc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

252. ClinicalTrialsGOV 2021. *LMB-100 Followed by Pembrolizumab in the Treatment of Adults With Mesothelin-Expressing Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT04027946 / 190127 19-C-0127*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04027946, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

253. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lung Cancer Cryo-Activation as a Novel Approach to Augment Immunotherapy Efficacy (CRYOVATE)*: *NCT04793815 / CE20.365*. Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04793815, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

254. ClinicalTrialsGOV 2021. *Maintenance Chemotherapy With or Without Local Consolidative Therapy in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT03137771 / NRG-LU002 NCI-2016-00849 U10CA180868*. NRG Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137771, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

255. ClinicalTrialsGOV 2021. *MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients*: *NCT02574598 / INCAN/014/033/ICI*. Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574598, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

256. ClinicalTrialsGOV 2021. *MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases*: *NCT02085070 / 1401013290 IND 121564*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085070, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

257. ClinicalTrialsGOV 2021. *Neoadjuvant Anti PD-1 Immunotherapy in Resectable Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT03197467 / 0316-ASG 2016-002170-13 MISP 52887*. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197467, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

258. ClinicalTrialsGOV 2021. *Neoadjuvant Pembrolizumab*: *NCT02818920 / Pro00071629*. Neal Ready (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818920, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

259. ClinicalTrialsGOV 2021. *NGS Screening Protocol to Detect Mutation of KEAP1 or NRF2/NFE2L2 Genes for the KEAPSAKE (CX-839-014) Trial*: *NCT04698681 / CX-839-016*. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04698681, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

260. ClinicalTrialsGOV 2021. *NT-I7 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors*: *NCT04332653 / NIT-110 (PNA60)*. NeoImmuneTech (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332653, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

261. ClinicalTrialsGOV 2021. *Open-label, Uncontrolled, Non-Interventional, Retrospective Study to Evaluate Molecular Determinants of Outcome to the Immune Checkpoint Inhibitors (Anti-PD-1/Anti-PD-L1 Monoclonal Antibodies) Treatment for Solid Tumors*: *NCT04860076 / BR00012020*. Asylia Diagnostics BV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04860076, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

262. ClinicalTrialsGOV 2021. *Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101)*: *NCT02393248 / INCB 54828-101*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

263. ClinicalTrialsGOV 2021. *Optimal Sequencing of Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in First-Line NSCLC*: *NCT02591615 / AFT-09*. Alliance Foundation Trials, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591615, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

264. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT02638090 / MCC-18494*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638090, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

265. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-IIIB Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT02621398 / Pro20150002247 NCI-2015-01810 031507 P30CA072720*. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621398, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

266. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab + CVA21 in Advanced NSCLC*: *NCT02824965 / ONJ2015-001*. Olivia Newton-John Cancer Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824965, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

267. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab + Imprime PGG for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on First-Line Therapy: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-017*: *NCT03003468 / BTCRC-LUN15-017*. Lawrence Feldman, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003468, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

268. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for NSCLC*: *NCT03425006 / UPCC# 09517; IRB# 828910*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425006, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

269. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy or Non-Stereotactic Wide-Field Radiation Therapy in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT02444741 / 2014-1020 NCI-2015-01505*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444741, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

270. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab and Trametinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and KRAS Gene Mutations*: *NCT03299088 / 1099442 UCDCC#259 P30CA093373 NCI-2017-01633*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299088, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

271. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy for Resectable Stage IA3 to IIA Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT04638582 / MK3475-A74*. McGill University Health Centre/Research Institute of the McGill University Health Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638582, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

272. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab Every 12 Weeks Versus Every 3 Weeks in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT04032418 / i 82319 NCI-2019-04326 P30CA016056*. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04032418, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

273. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab (Immunotherapy Drug) in Combination With Guadecitabine and Mocetinostat (Epigenetic Drugs) for Patients With Advanced Lung Cancer*: *NCT03220477 / 17-241*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220477, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

274. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Targetable Genetic Alterations, Previously Treated With Appropriate Targeted Agents, With Progressive Disease*: *NCT03242915 / UMCC 2017.057 HUM00129169*. University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03242915, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

275. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab in Elderly Patients With Advanced Lung Cancer*: *NCT03293680 / GECP 16/06_PEBEL*. Spanish Lung Cancer Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03293680, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

276. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab in Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT02955758 / IRB-37785 NCI-2016-01311 LUN0085*. Joel Neal (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955758, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

277. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and a Performance Status 2*: *NCT02733159 / RG_14-172 2015-002241-55 ISRCTN10047797*. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733159, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

278. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab in Preventing Lung Cancer in Patients With Stage I-II Non-Small Cell Lung Cancer or High-Risk Pulmonary Nodules, the IMPRINT-Lung*

Study: *NCT03634241 / 2018-0366 NCI-2018-01588*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634241, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

279. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms*: *NCT02595866 / NCI-2015-01906 s16-01365 CITN-12 P30CA015704 U01CA154967*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595866, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

280. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab Plus Epacadostat vs Pembrolizumab Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-654-05/ECHO-305-05)*: *NCT03322540 / KEYNOTE-654-05/ECHO-305-05*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322540, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

281. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab Plus Pemetrexed for Elderly Patients With Non-Sq NSCLC With PD-L1 < 50%: CJLSG1901*: *NCT04396457 / NMC-CJLSG1901*. National Hospital Organization Nagoya Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04396457, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

282. ClinicalTrialsGOV 2021. *PEmbRolizumab verSus chEmotherapy and pEmbrolizumab in Non-small-cell Lung Cancers (NSCLC) With PDL1 = 50 %*: *NCT04547504 / 29BRC20.0159_GFPC01-2020 GFPC 01-2020*. University Hospital, Brest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04547504, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

283. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab With and Without Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT03217071 / 166520 NCI-2017-01727*. Sue Yom (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217071, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

284. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab With Nab-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT02733250 / CE15.274*. Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733250, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

285. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab/Vibostolimab Coformulation (MK-7684A) or Pembrolizumab/Vibostolimab Coformulation Plus Docetaxel Versus Docetaxel for Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Progressive Disease After Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy (MK-7684A-002)*: *NCT04725188 / 7684A-002 MK-7684A-002 2020-004034-38*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04725188, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

286. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase 1/2 Study of MRTX849 in Patients With Cancer Having a KRAS G12C Mutation KRYSTAL-1*: *NCT03785249 / 849-001*. Mirati Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03785249, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

287. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase 1a/1b Study of TPST-1495 in Subjects With Solid Tumors*: *NCT04344795 / TPST-1495-001*. Tempest Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04344795, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

288. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors*: *NCT03006887 / E7080-J081-115 KEYNOTE 523*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

289. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors*: *NCT02501096 / E7080-A001-111 2017-000300-26*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501096, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

290. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase 2 Study of Pembrolizumab, DPX-Survivac Vaccine and Cyclophosphamide in Advanced Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer*: *NCT03029403 / PESCO*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029403, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

291. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase 2 Trial of MRTX849 Plus Pembrolizumab for NSCLC With KRAS G12C Mutation KRYSTAL-7*: *NCT04613596 / 849-007*. Mirati Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04613596, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

292. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT02316002 / UPCC 25514*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316002, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

293. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase II Study of Pembrolizumab With Single Agent Chemotherapy in Elderly Patients With Advanced NSCLC*: *NCT04754815 / HFHS 21-01*.

Shirish Gadgeel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04754815, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

294. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase II Trial of Continuation Therapy in Advanced NSCLC*: *NCT03083808 / BTCRC-LUN15-029*. Greg Durm, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083808, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

295. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel*: *NCT02684461 / LCCC 1516*. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684461, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

296. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pilot Immunotherapy Study With Autologous T-cells Specific for NY-ESO-1/ LAGE-1a-positive Advanced NSCLC Either Alone or in Combination With Pembrolizumab*: *NCT03709706 / 208471*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709706, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

297. ClinicalTrialsGOV 2021. *Placebo-controlled Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Participants With Advanced/Metastatic Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT04475939 / 213400*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04475939, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

298. ClinicalTrialsGOV 2021. *Plasma-Adapted First-Line Pembro In NSCLC*: *NCT04166487 / 19-523*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166487, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

299. ClinicalTrialsGOV 2021. *Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies*: *NCT04902040 / 2020-0296 NCI-2021-03489*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04902040, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

300. ClinicalTrialsGOV 2021. *Prediction of Response to Treatment With Immunotherapy + Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT04589013 / 2019_06 2019-A03156-51*. University Hospital, Lille (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04589013, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

301. ClinicalTrialsGOV 2021. *QUILT 2.023: A Study of N-803 in Combination With Current Standard of Care vs Standard of Care as First-Line Treatment for Patients With Stage 3 or 4 NSCLC*: *NCT03520686 / QUILT-2.023*. ImmunityBio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520686, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

302. ClinicalTrialsGOV 2021. *QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors*: *NCT03228667 / CA-ALT-803-02-17*. ImmunityBio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

303. ClinicalTrialsGOV 2021. *RADVAX: A Stratified Phase I Trial of Pembrolizumab With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Advanced and Metastatic Cancers*: *NCT02303990 / UPCC 40914*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303990, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

304. ClinicalTrialsGOV 2021. *Real World Observational Study of Pembrolizumab for Chinese Advanced NSCLC*: *NCT04153097 / ZYHX-001*. First Affiliated Hospital of Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04153097, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

305. ClinicalTrialsGOV 2021. *Re-challenge Pembrolizumab Study as a Second or Further Line in Patients With Advanced NSCLC*: *NCT03526887 / GECP 17/02_REPLAY*. Spanish Lung Cancer Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526887, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

306. ClinicalTrialsGOV 2021. *Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment*: *NCT04256707 / KCP-330-027*. Karyopharm Therapeutics Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256707, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

307. ClinicalTrialsGOV 2021. *Retrospective Observational Study on Prediction of Response to PD-1 Immunotherapy in Patients With NSCLC*: *NCT04886401 / PREDICTION - 29BRC21.0115*. University Hospital, Brest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04886401, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

308. ClinicalTrialsGOV 2021. *Risk Factors of Immune-ChEckpoint Inhibitors MEdiated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity*: *NCT04631731 / 2020/PID02542*. Western Sydney Local Health District (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

309. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety and Efficacy of Capmatinib (INC280) Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in NSCLC With PD-L1= 50%*: *NCT04139317 / CINC280I12201*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139317, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

310. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT02546986 / CC-486-NSCL-001*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546986, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

311. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety and Efficacy Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-7902-006/E7080-G000-315/LEAP-006)*: *NCT03829319 / 7902-006 2018-003824-35 MK-7902-006 E7080-G000-315 LEAP-006 194658*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829319, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

312. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety and Efficacy Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-7902-006/E7080-G000-315/LEAP-006)-China Extension Study*: *NCT04716933 / 7902-006 China Extension 2018-003824-35 MK-7902-006 E7080-G000-315 LEAP-006*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04716933, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

313. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety and Potential Efficacy of MS-20 In Combination With Pembrolizumab for the Treatment of NSCLC*: *NCT04909034 / MB103CLAS08*. Microbio Co Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04909034, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

314. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab or MGA012 in Refractory Cancer*: *NCT02475213 / CP-MGA271-03*. MacroGenics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213,

abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

315. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety Study of SAR442720 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Malignancies*: *NCT04418661 / TCD16210 U1111-1244-2555*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04418661, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

316. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients*: *NCT02376699 / SGNS40-001 PN 863*. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376699, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

317. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety, Immunogenicity and Preliminary Clinical Activity Study of PDC*lung01 Cancer Vaccine in NSCLC*: *NCT03970746 / PDC-LUNG-101 2018-002382-19*. PDC*line Pharma SAS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03970746, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

318. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC*: *NCT04140526 / ONC-392-001 4R44CA250824-02*. OncoC4, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

319. ClinicalTrialsGOV 2021. *SAR408701 in Combination With Pembrolizumab and Pembrolizumab Alone in Patients With Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSQ NSCLC)*: *NCT04524689 / ACT16146 U1111-1233-9798*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04524689, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

320. ClinicalTrialsGOV 2021. *SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC*: *NCT03004183 / Pro00015649*. Jenny C. Chang, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004183, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

321. ClinicalTrialsGOV 2021. *Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies*: *NCT02419495 / 2014-0640 NCI-2015-00693*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419495, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

322. ClinicalTrialsGOV 2021. *Sequencing of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Combination With PD-1 Blockade Using Pembrolizumab in Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma*: *NCT03307759 / SABRseq*. Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03307759, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

323. ClinicalTrialsGOV 2021. *Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT04007744 / MC1718 NCI-2019-04098 P30CA015083*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007744, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

324. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03621982 / ADCT-301-103 2019-003132-23*. ADC Therapeutics S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

325. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of an Immunotherapeutic, DPX-Survivac, in Combination With Low Dose Cyclophosphamide & Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced & Recurrent Solid Tumors*: *NCT03836352 / P1719-SUR-Z11 Keynote 903*. ImmunoVaccine Technologies, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836352, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

326. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors*: *NCT03645928 / IOV-COM-202 2018-001608-12*. Iovance Biotherapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645928, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

327. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Binimetinib in Combination With Pembrolizumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT03991819 / 18-5856 BiniPembro*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03991819, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

328. ClinicalTrialsGOV 2021. *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*: *NCT03631199 / CACZ885U2301 2018-001547-32*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631199, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

329. ClinicalTrialsGOV 2021. *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)*: *NCT02862457 / 3475-434 MK-3475-434 163423*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862457, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

330. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist)*: *NCT04198766 / Ph 1 INBRX-106 MK3475 KEYNOTE A99*. Inhibrx, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198766, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

331. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of MK-4830 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-4830-001)*: *NCT03564691 / 4830-001 MK-4830-001 2019-003164-53*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564691, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

332. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of MK-5890 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Advanced Solid Tumors (MK-5890-001)*: *NCT03396445 / 5890-001 MK-5890-001*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396445, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

333. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Molecular Response Adaptive Immuno-Chemotherapy in Patients With NSCLC*: *NCT04093167 / BR36 CRI-CCTG-002*. Canadian Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093167, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

334. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042*: *NCT03307785 / 213351 3000-01-002*. Tesaro, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03307785, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

335. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Oraxol and Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors*: *NCT03588039 / KX-ORAX-011*. Athenex, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03588039, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

336. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of PD1 Blockade by Pembrolizumab With Stereotactic Body Radiotherapy in Advanced Solid Tumors*: *NCT02608385 / IRB15-1130*. University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608385, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

337. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Pegilodecakin (LY3500518) With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone First-line Tx in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT03382899 / 17160 J1L-AM-JZGC AM0010-201*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382899, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

338. ClinicalTrialsGOV 2021. *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)*: *NCT01840579 / 3475-011 132249 MK-3475-011 KEYNOTE-011*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840579, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

339. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Pembrolizumab With Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab With or Without Olaparib in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-7339-012/KEYLYNK-012)*: *NCT04380636 / 7339-012 2019-003237-41 MK-7339-012 KEYLYNK-012 205352*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04380636, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

340. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Pembrolizumab With Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in First-line (1L) Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-7339-006, KEYLYNK-006)*: *NCT03976323 / 7339-006 MK-7339-006 2018-004720-11 KEYLYNK-006 194895*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03976323, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

341. ClinicalTrialsGOV 2021. *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)*: *NCT03515837 / 3475-789 MK-3475-789 2017-004188-11 184019*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515837, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

342. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Quavonlimab (MK-1308) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Solid Tumors (MK-1308-001)*: *NCT03179436 / 1308-001 MK-1308-001 173820 2019-003703-35*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179436, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

343. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors*: *NCT04234113 / SC103*. Sotio a.s.

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

344. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Vibostolimab Alone and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors (MK-7684-001)*: *NCT02964013 / 7684-001 MK-7684-001 194809*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964013, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

345. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study Testing The Safety and Efficacy of Adjuvant Temozolomide Plus TTFields (Optune(r)) Plus Pembrolizumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma (2-THE-TOP)*: *NCT03405792 / IRB201702270 OCR16397*. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405792, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

346. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study to Test How Well Patients With Advanced Solid Tumors Respond to Treatment With the ATR Inhibitor BAY1895344 in Combination With Pembrolizumab, to Find the Optimal Dose for Patients, How the Drug is Tolerated and the Way the Body Absorbs, Distributes and Discharges the Drug*: *NCT04095273 / 19741 Keynote 919 2018-003420-36.* Bayer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04095273, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

347. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study to Test the Safety and How Radium-223 Dichloride an Alpha Particle-emitting Radioactive Agent Works in Combination With Pembrolizumab an Immune Checkpoint Inhibitor in Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer With Bone Metastases*: *NCT03996473 / 19781 2018-003704-39.* Bayer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03996473, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

348. ClinicalTrialsGOV 2021. *Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With NSCLC After First Line Platinum Doublet Chemotherapy*: *NCT02705820 / 3475-449.* Bank of Cyprus Oncology Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02705820, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

349. ClinicalTrialsGOV 2021. *Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations*: *NCT02949843 / IRB00041150 NCI-2016-01589 CCCWFU 62716 P30CA012197.* Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949843, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

350. ClinicalTrialsGOV 2021. *TATE and Pembrolizumab (MK3475) in mCRC and NSCLC*: *NCT04701476 / LT-007 KEYNOTE-A91*. Teclison Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701476, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

351. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing Afatinib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Lung*: *NCT03157089 / 1200-0283 2016-005042-37 PN497*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157089, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

352. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Addition of a Type of Drug Called Immunotherapy to the Usual Chemotherapy Treatment for Non-small Cell Lung Cancer, ALCHEMIST Chemo-IO Study*: *NCT04267848 / NCI-2020-00751 A081801 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267848, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

353. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, M6620, to the Usual Treatments (Carboplatin and Gemcitabine) and to Pembrolizumab for Patients With Advanced Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT04216316 / NCI-2019-08660 20-134 10313 UM1CA186690*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216316, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

354. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) With or Without the Usual Chemotherapy Treatment for Patients 70 Years of Age and Older With Advanced Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT04533451 / A171901 NCI-2020-00544 UG1CA189823*. Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04533451, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

355. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Timing of Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy as First Line Treatment and Maintenance in Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT03793179 / NCI-2018-03695 EA5163 U10CA180820*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793179, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

356. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing Tumor Tissue and Blood to Help Select Personalized Treatments for Patients With Suspected Lung Cancers*: *NCT04712877 / LCRF LEADER*. Lung Cancer Mutation Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04712877, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

357. ClinicalTrialsGOV 2021. *The Study of NC318 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT04699123 / 2000028206 2P50CA196530-06*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04699123, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

358. ClinicalTrialsGOV 2021. *This Study Will Evaluate the Effect of Canakinumab or Pembrolizumab Given as Monotherapy or in Combination as Neo-adjuvant Treatment for Subjects With Early Stages NSCLC*: *NCT03968419 / CACZ885V2201C 2018-004813-42*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03968419, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

359. ClinicalTrialsGOV 2021. *Tomivosertib With Anti-PD-(L)1 in Subjects With NSCLC. 1st Line Therapy or Progressing on 1st Line Anti-PD-(L)1 Therapy*: *NCT04622007 / eFT508-0011*. Effector Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04622007, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

360. ClinicalTrialsGOV 2021. *Trametinib and Pembrolizumab in Treating Patients With Recurrent Non-small Cell Lung Cancer That Is Metastatic, Unresectable, or Locally Advanced*: *NCT03225664 / 2017-0226 NCI-2018-01107 R01CA155196*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225664, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

361. ClinicalTrialsGOV 2021. *Trial Exploring Combined Neoadjuvant Therapy With Pembrolizumab/Lenvatinib + Adjuvant Pembrolizumab in Pat. With NSCLC*: *NCT04875585 / INNWOP2020*. Medical University Innsbruck (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04875585, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

362. ClinicalTrialsGOV 2021. *Trial of Consolidation Pembrolizumab After Concurrent Chemotherapy and Proton Reirradiation for Thoracic Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT03087760 / UPCC 16516*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087760, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

363. ClinicalTrialsGOV 2021. *Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected Into Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab MK-3475-611/Keynote-611*: *NCT02509507 / 20140318 2014-005386-67*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509507, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

364. ClinicalTrialsGOV 2021. *TTX-030 in Combination With Immunotherapy and/or Chemotherapy in Subjects With Advanced Cancers*: *NCT04306900 / TTX-030-002*. Trishula Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04306900, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

365. ClinicalTrialsGOV 2021. *Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy*: *NCT02432963 / 15002 NCI-2015-00653*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

366. ClinicalTrialsGOV 2021. *Vactosertib in Combination With Pembrolizumab for PD-L1 Positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Subjects*: *NCT04515979 / MP-VAC-205 MK3475 B37*. MedPacto, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515979, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

367. ClinicalTrialsGOV 2021. *Vibostolimab (MK-7684) With Pembrolizumab as a Coformulation (MK-7684A) Versus Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy for Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1) Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-7684A-003)*: *NCT04738487 / 7684A-003 MK-7684A-003 2020-004049-35*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04738487, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

368. EU-Clinical Trials Register 0000. *89Zirconium-labeled pembrolizumab as predictive imaging biomarker of response and toxicity in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer - a feasibility study*: *2015-004260-10 / 52009*. VU Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004260-10, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

369. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158)*: *2015-002067-41 / 3475-158*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

370. EU-Clinical Trials Register 0000. *A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhi*: *2019-003847-31 / ICT01-101*. ImCheck Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2019-003847-31, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

371. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors*: *2017-000300-26 / E7080-A001-111*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

372. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety and Preliminary Efficacy of NKTR-214 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors*: *2019-003474-35 / 16-214-05*. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003474-35, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

373. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2016-004678-16 / INCB24360-207*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

374. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mu*: *2018-001400-11 / 20170543*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

375. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2 First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Pos*: *2019-004046-16 / IMC-F106C-101*. Immunocore Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

376. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2 Open Label, Multi-Arm, Multicenter Study of MK-1308 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors*: *2019-003703-35 / MK-1308-001*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2019-003703-35, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

377. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ARTISTRY-2)*: *2019-002013-20 / ALKS4230-001*. Alkermes, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002013-20, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

378. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2016-004289-25 / INCB24360-206*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

379. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1b/2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination with Investigational Agents for the Treatment of Participants With PD-1/L1- refractory Extensive-Stage Small C*: *2020-005628-12 / MK-3475-B98*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005628-12, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

380. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors*: *2016-001080-36 / 20150195*. Amgen Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001080-36, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

381. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1b/2a Pilot Randomized Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Autologous T-Cells Expressing Enhanced TCRs (T-Cell Receptors) Specific for NY-ESO-1/LAGE-1a (GSK3377794) Alone, or i*: *2018-003949-42 / 208471*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003949-42, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

382. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2014-005614-29 / CC-486-NSCL-001*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005614-

29, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

383. EU-Clinical Trials Register 0000. *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)*: *2017-003134-85 / MK-3475-495*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003134-85, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

384. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab plus Investigational Agents in Combination with Etoposide and Cisplatin or Carboplatin for the First-Line Treatment of Participa*: *2020-005649-17 / MK-3475-B99*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005649-17, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

385. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2018-000714-37 / MK-3475-799*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000714-37, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

386. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2, Multicenter, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of MK-7684A or MK-7684A Plus Docetaxel Versus Docetaxel Monotherapy in the Treatment of Participants With Metastatic Non-*: *2020-004034-38 / MK-7684A-002*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004034-38, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

387. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors*: *2018-001608-12 / IOV-COM-202*. Iovance Biotherapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001608-12, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

388. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2017-001841-28 /*

MK-3475-654(INCB24360-305). Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001841-28, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

389. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as Firs*: *2018-003824-35 / MK-7902-006*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003824-35, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

390. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Part*: *2018-004843-22 / MK-7339-005*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004843-22, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

391. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib vs Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by*: *2019-003237-41 / MK-7339-012*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003237-41, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

392. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of*: *2018-004721-88 / MK-7339-008*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004721-88, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

393. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Tr*: *2018-004720-11 / MK-7339-006*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004720-11, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

394. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, multicenter, randomized, open-label trial to compare the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with lenvatinib (E7080/MK-7902) versus docetaxel in previously trea*: *2018-003791-12 / MK-7902-008*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003791-12, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

395. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of MK-7684 with Pembrolizumab as a Coformulation (MK-7684A) Versus Pembrolizumab Monotherapy as First Line Treatment for Participants With PD-*: *2020-004049-35 / MK7684A-003*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004049-35, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

396. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, randomized, double-blind trial of pembrolizumab (MK-3475) with or without lenvatinib (E7080/MK-7902) in participants with treatment-naïve, metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) w*: *2018-003794-98 / MK-7902-007*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003794-98, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

397. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) with or without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Me*: *2018-004320-11 / MK-3475-867*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004320-11, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

398. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Plus ADT Versus Placebo Plus Enzalutamide Plus ADT in Participants With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate*: *2019-003633-41 / MK-3475-991*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003633-41, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

399. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2016-004364-20 / MK-3475-598*. Merck Sharp & Dohme Corp.,a subsidiary of Merck & Co.,Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2016-004364-20, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

400. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Participants Whose Dise*: *2020-002202-20 / 213400*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002202-20, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

401. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase I/IIa study of intra-tumoral BT-001 (TG6030) administered alone and in combination with pembrolizumab in patients with cutaneous or, subcutaneous lesions or easily injectable lymph nodes of*: *2020-000505-80 / BT-001.01*. TRANSGENE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000505-80, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

402. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase I/IIA Study to Assess Safety, Tolerability and Preliminary Activity of the Combination of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Patients with Advanced Solid Malignancies*: *2015-003928-31 / GN15ON133*. NHS Greater Glasgow and Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003928-31, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

403. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2016-005042-37 / 1200-283*. Boehringer Ingelheim España, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005042-37, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

404. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants*: *2018-001316-29 / 205801*. GlaxoSmithKline Research and Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001316-29, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

405. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF TIRAGOLUMAB IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB PLUS PEMETREXED AND CARBOPLATIN/CISPLATIN VERSUS PEMBROLIZUMAB PLUS PEMETREXED AND CAR*: *2020-002851-39 / BO42592*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2020-002851-39, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

406. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Multi Center Study of BGB324 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung*: *2016-003609-32 / BGBC008/MK-3475PN-531*. BerGenBio ASA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003609-32, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

407. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2017-003947-39 / GECP17/02*. Spanish Long Cancer Group (SLCG/GECP) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

408. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2015-001123-22 / AIO-TRK-0115*. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001123-22, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

409. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II trial of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer and a performance status of 2*: *2015-002241-55 / RG_14-172*. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002241-55, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

410. EU-Clinical Trials Register 0000. *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)*: *2018-002598-22 / MK-3475-782*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002598-22, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

411. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2012-004391-19 / 3475-010*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

412. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/- Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage II, IIIA, and Resecta*: *2017-001832-21 / MK-3475-671*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001832-21, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

413. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III 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*: *2016-004309-15 / MK-3475-604*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004309-15, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

414. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2016-002718-32 / CanStem43L*. Boston Biomedical, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002718-32, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

415. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, open-label, phase II study of canakinumab or pembrolizumab as monotherapy or in combination as neoadjuvant therapy in subjects with resectable non-small cell lung cancer (CANOPY-N)*: *2018-004813-42 / CACZ885V2201C*. Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004813-42, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

416. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2015-000575-27 / MK-3475-091-03*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000575-27, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

417. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2018-001547-32 / CACZ885U2301*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001547-

32, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

418. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, open label, multicenter phase II study evaluating the efficacy and safety of capmatinib (INC280) plus pembrolizumab versus pembrolizumab alone as first line treatment for locally adva*: *2019-002660-27 / CINC280I12201*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002660-27, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

419. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2017-004188-11 / MK-3475-789*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004188-11, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

420. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2015-003694-15 / MK-3475-189*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

421. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2017-001041-27 / R2810-ONC-16111*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001041-27, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

422. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib (MK-*: *2019-003616-31 / MK-7339-013*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003616-31, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

423. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Pralsetinib versus Standard of Care for First Line Treatment of RET fusion-positive, Metastatic*

Non-Small Cell Lung Cancer: *2019-002463-10 / BLU-667-2303*. Blueprint Medicines Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002463-10, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

424. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2016-000229-38 / MK-3475-407*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000229-38, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

425. EU-Clinical Trials Register 0000. *A RANDOMIZED, OPEN-LABEL PHASE 2/3 STUDY COMPARING COBOLIMAB + DOSTARLIMAB + DOCETAXEL TO DOSTARLIMAB + DOCETAXEL TO DOCETAXEL ALONE IN PARTICIPANTS WITH ADVANCED NONSMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE*: *2020-003433-37 / 213410*. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003433-37, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

426. EU-Clinical Trials Register 0000. *A RANDOMIZED, PHASE 2, DOUBLE-BLIND STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF DOSTARLIMAB PLUS CHEMOTHERAPY VERSUS PEMBROLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN METASTATIC NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER*: *2020-002327-11 / 213403*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002327-11, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

427. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized phase 2 study comparing immunotherapy with chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC*: *2017-001664-37 / MILES5*. ISTITUTO NAZIONALE TUMORI - IRCCS FONDAZIONE PASCALE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001664-37, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

428. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2017-001810-27 / MK-3475-715(INCB024360-306)*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001810-27, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

429. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Single-arm, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma*: *2015-000417-44 / PHP-OCM-301A*. Delcath Systems, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

430. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Adaptive Phase III Multicenter, Randomized, Open- Label, Controlled Study of M7824 (bitrafusp alfa) versus Pembrolizumab as a First-line Treatment in Patients with PD-L1 Expressing Advanced Non-*: *2018-001517-32 / MS200647-0037*. Merck Healthcare KGaA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001517-32, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

431. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentch and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B)*: *2018-003352-20 / BO40729*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

432. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2017-001111-36 / CAN04CLIN001*. Cantargia AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

433. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open label, multi-centre, phase I/IIa study evaluating the safety and clinical activity of neoantigen reactive T cells in patients with advanced non-small cell lung cancer*: *2018-001005-85 / ATX-NS-001*. Achilles Therapeutics Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001005-85, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

434. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label, multicenter, Phase 1/2 study of radium-223 dichloride in combination with pembrolizumab in participants with stage IV non-small cell lung cancer*: *2018-003704-39 / BAY88-8223/19781*. Bayer Consumer Care AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003704-39, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

435. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label, dose-escalation, phase I/II study to assess the safety, the tolerability, the immunogenicity and the preliminary clinical activity of*

*the therapeutic cancer vaccine, PDC*lung01, asso*: *2018-002382-19 / PDC-LUNG-101*. PDC*line Pharma SAS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002382-19, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

436. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2018-000139-28 / IO102-012*. IO Biotech Aps (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000139-28, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

437. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy*: *2017-002474-39 / VBN-01*. VACCIBODY A.S. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

438. EU-Clinical Trials Register 0000. *Combining SBRT and pembrolizumab in early stage non-small cellular lungcancer patients planned for surgery: exploring safety and immunological proof of principle*: *2016-003819-36 / MK3475-586*. VU Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003819-36, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

439. EU-Clinical Trials Register 0000. *Dose tapering and Early Discontinuation to InCreAse cosT-effectIveness Of immunotherapy for Non-small cell lung carcinoma trial number 1*: *2020-000493-15 / NVALT30*. Radboud University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000493-15, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

440. EU-Clinical Trials Register 0000. *LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or*: *2019-001979-36 / J2G-MC-JZJC*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

441. EU-Clinical Trials Register 0000. *Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer*: *2017-000105-20 / 0316-ASG*. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2017-000105-20, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

442. EU-Clinical Trials Register 0000. *PD-(L)1 iNhibitors with concurrent IRadiation at VAried tumour sites in advanced Non-small cell lung cAncer*: *2017-005142-29 / UC-0107/1718*. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005142-29, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

443. EU-Clinical Trials Register 0000. *Pembrolizumab alone versus pembrolizumab-chemotherapy in first line NSCLC*: *2019-002743-26 / 2019PA01*. Paulien van Deutekom Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002743-26, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

444. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 1/2a Clinical Trial of BI-1206, a Monoclonal Antibody to CD32b (Fc?RIIB), in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors Previously Treated with Anti-PD1 or Anti-PDL*: *2019-001923-11 / 18-BI-1206-03*. BioInvent International AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001923-11, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

445. EU-Clinical Trials Register 0000. *"Phase I/II, Multicenter, Open-label, Clinical and Pharmacokinetic Study of Lurbinectedin (PM01183) in Combination with Pembrolizumab in Patients with Relapsed Small Cell Lung Cancer (the LUPER stu*: *2019-002261-35 / MedOPP300*. Dr.Antonio Calles Blanco (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002261-35, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

446. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II basket trial evaluating the efficacy of a combination of pembrolizumab and vorinostat in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma*: *2019-003839-33 / UC-GMP/1908*. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003839-33, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

447. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2015-005156-94 / I3Y-MC-JPCE*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94, abgerufen am: 03.06.2021. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

448. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized, open-label, Phase 2 study of SAR408701 combined with pembrolizumab and pembrolizumab alone in patients with CEACAM5 and PD-L1 positive advanced/metastatic non-squamous non-small-cell lu*: *2020-000035-50 / ACT16146*. Sanofi aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000035-50, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

449. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2014-005118-49 / M14PRT*. Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005118-49, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

450. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized phase II study of immune stimulation with Pembrolizumab and radiotherapy in second line therapy of metastatic head and neck squamous cell carcinoma (IMPORTANCE)*: *2017-002122-20 / 0460*. Dean of the Medical Faculty of the Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg Prof. Dr. Jürgen Schüttler (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002122-20, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

451. EU-Clinical Trials Register 0000. *REACTION: A phase II study of etoposide and cis/carboplatin with or without pembrolizumab in untreated extensive small cell lung cancer*: *2014-003090-42 / 1417-LCG*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003090-42, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

452. EU-Clinical Trials Register 0000. *Rescue by radiotherapy and anti-CTLA4/PD-1 after failure of anti-PD-1 therapy in metastatic NSCLC patients, a proof-of-concept study*: *2020-001097-29 / CA209-7T4*. Amsterdam UMC, VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001097-29, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

453. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2014-003673-42 / MM-121-01-02-09*. Merrimack Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

454. EU-Clinical Trials Register 0000. *Substudy 1: A Phase 2, Umbrella Study with Rolling Arms of Investigational Agents with Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy in Treatment Naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung C*: *2020-001626-56 / MK-3475-01A*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001626-56, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

455. EU-Clinical Trials Register 0000. *Substudy 2: A Phase 2, Umbrella Study with Rolling Arms of Investigational Agents in Combination with Pembrolizumab in Treatment Naïve Patients with PD-L1 Positive Advanced Non-small Cell Lung Canc*: *2020-001627-14 / MK-3475-01B*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001627-14, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

456. EU-Clinical Trials Register 0000. *Substudy 3: A Phase 2, Umbrella Study with Rolling Arms of Investigational Agents in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated w*: *2020-001629-29 / MK-3475-01C*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001629-29, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

457. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*: *2016-004353-32 / GECP16/06*. Spanish Lung Cancer Group (SLCG/GECP) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004353-32, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

458. EU-Clinical Trials Register 0000. *TACTI-002 (Two ACTive Immunotherapeutics): A multicenter, open label, Phase II study in patients with previously untreated unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), or recurren*: *2018-001994-25 / TACTI-002(IMP321P015);KeynotePN798*. Immutep S.A.S. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

459. WHO ICTRP 2016. *A phase II trial of MK-3475 in patients with non-small cell lung cancer with a performance status of 2*: *EUCTR2015-002241-55-GB / RG_14-172*. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002241-55-GB,

abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

460. WHO ICTRP 2016. *Pembrolizumab after high dose radiation versus Pembrolizumab alone in patients with non-small cell lung cancer*: *EUCTR2014-005118-49-NL / M14PRT*. Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005118-49-NL, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

461. WHO ICTRP 2017. *89Zirconium-labeled pembrolizumab in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer - a feasibility study*: *EUCTR2015-004260-10-NL / 52009*. VU Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004260-10-NL, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

462. WHO ICTRP 2017. *89Zr-labeled Pembrolizumab in Patients With Non-small-cell Lung Cancer*: *NCT03065764 / PN221*. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065764, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

463. WHO ICTRP 2017. *A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients*: *NCT02661100 / CASE2Y16*. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

464. WHO ICTRP 2017. *Adjuvant Pembrolizumab in N2 Positive Non-small Cell Lung Cancer Patients*: *NCT03053856 / 2016-09-018*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03053856, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

465. WHO ICTRP 2017. *Pembrolizumab + Idelalisib for Lung Cancer Study*: *NCT03257722 / GCC-16053*. Zhonglin Hao (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257722, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

466. WHO ICTRP 2017. *Pembrolizumab (MK-3475) in elderly patients with non-small cell lung cancer*: *EUCTR2016-004353-32-ES / GECP16/06*. Spanish Lung Cancer Group (SLCG/GECP) (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004353-32-ES, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

467. WHO ICTRP 2017. *Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors*: *EUCTR2017-000300-26-ES / E7080-A001-111*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

468. WHO ICTRP 2018. *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*: *EUCTR2014-005614-29-DE / CC-486-NSCL-001*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005614-29-DE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

469. WHO ICTRP 2018. *A study investigating the use of IO102 in combination with pembrolizumab, with or without chemotherapy, for patients with metastatic non-small cell lung cancer*: *EUCTR2018-000139-28-ES / IO102-012*. IO Biotech Aps (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000139-28-ES, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

470. WHO ICTRP 2018. *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*: *EUCTR2017-001041-27-NL / R2810-ONC-16111*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001041-27-NL, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

471. WHO ICTRP 2018. *Chemo +/- Pembrolizumab (MK-3475) as Perioperative Therapy for Resectable Stage IIB or IIIA NSCLC*: *EUCTR2017-001832-21-ES / MK-3475-671*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001832-21-ES, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

472. WHO ICTRP 2018. *Pembrolizumab and SBRT in Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Patients*: *NCT03368222 / CCR 4590*. Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368222, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

473. WHO ICTRP 2018. *Pembrolizumab (MK-3475) as Maintainance in Treated Patients With Unresectable Stage III NSCLC*: *NCT03379441 / 2016-001252-22*. University of Turin, Italy (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379441, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

474. WHO ICTRP 2018. *Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC*: *EUCTR2017-001841-28-EE / MK-3475-654(INCB24360-305);654;305;2017-001841-28-DK*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-EE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

475. WHO ICTRP 2018. *Phase 2 Trial of Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799)*: *EUCTR2018-000714-37-ES / MK-3475-799;116 833*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000714-37-ES, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

476. WHO ICTRP 2018. *Phase 3 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC*: *EUCTR2017-001841-28-ES / MK-3475-654/ECHO-305;654;305;2017-001841-28-DK*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-ES, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

477. WHO ICTRP 2018. *Phase 3 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC*: *EUCTR2017-001841-28-IT / MK3475-654/ECHO-305;2017-001841-28-DK*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-IT, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

478. WHO ICTRP 2018. *Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC*: *EUCTR2017-001810-27-DE / INCB24360-306;2017-001810-27-ES*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-DE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

479. WHO ICTRP 2018. *Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC*: *EUCTR2017-001810-27-ES / MK-3475-715(INCB024360-306)*. Incyte

Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-ES, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

480. WHO ICTRP 2018. *Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC*: *EUCTR2017-001810-27-FR / MK-3475-715(INCB024360-306);2017-001810-27-HU*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-FR, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

481. WHO ICTRP 2018. *Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-Squamous NSCLC*: *EUCTR2017-004188-11-SE / MK-3475-789*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004188-11-SE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

482. WHO ICTRP 2018. *Study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challange in patients with advanced non - small cell lung cancer*: *EUCTR2017-003947-39-ES / GECP17/02*. Spanish Long Cancer Group (SLCG/GECP) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003947-39-ES, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

483. WHO ICTRP 2018. *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)*: *ACTRN12617001061325 / None*. Agenus Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001061325, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

484. WHO ICTRP 2019. *A continuation study of atezolizumab in different tumor types*: *EUCTR2018-003352-20-FR / BO40729*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

485. WHO ICTRP 2019. *A Phase 1/2 Study of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat Advanced Solid Tumors including Lung and Colorectal Cancer*: *EUCTR2016-004289-25-ES / INCB24360-206;2016-004289-25-GB*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-ES, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

486. WHO ICTRP 2019. *A Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab with or without Lenvatinib in Participants with NSCLC*: *EUCTR2018-003824-35-ES / MK-7902-006;140221;2018-003824-35-GB*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003824-35-ES, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

487. WHO ICTRP 2019. *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)*: *JPRN-UMIN000026258*. Department of Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious disease Center Komagome Hospita (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026258, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

488. WHO ICTRP 2019. *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*: *EUCTR2017-000105-20-DE / 0316-ASG*. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000105-20-DE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

489. WHO ICTRP 2019. *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)*: *JPRN-JapicCTI-163371*. Eli Lilly Japan K.K. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163371, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

490. WHO ICTRP 2019. *Biomarkers of Response to Pembrolizumab Combined with Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote-782)*: *EUCTR2018-002598-22-ES / MK-3475-782;2018-002598-22-HU*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002598-22-ES, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

491. WHO ICTRP 2019. *Combining radiotherapy and immunotherapy in early stage non-small-cell lung cancer patients: exploring safety and immunological proof of principle*: *EUCTR2016-003819-36-NL / MK3475-586.* VU Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003819-36-NL, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

492. WHO ICTRP 2019. *Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital*: *JPRN-UMIN000034302*. Sapporo City General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

493. WHO ICTRP 2019. *Immunotherapeutic treatment with Pembrolizumab (antibody) in patients with early stage non-small cell lung cancer*: *EUCTR2015-000575-27-EE / MK-3475-091-02;1416-LCG;2015-000575-27-IE*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000575-27-EE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

494. WHO ICTRP 2019. *Immunotherapeutic treatment with Pembrolizumab (antibody) in patients with early stage non-small cell lung cancer*: *EUCTR2015-000575-27-BE / MK-3475-091-02;1416-LCG;2015-000575-27-IE*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000575-27-BE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

495. WHO ICTRP 2019. *immunotherapie treatment with arradiation treatment for advanced Non-small cell lung cAncer*: *EUCTR2017-005142-29-FR / UC-0107/1718.* UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005142-29-FR, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

496. WHO ICTRP 2019. *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)*: *JPRN-JapicCTI-194566*. Merck Serono Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194566, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

497. WHO ICTRP 2019. *Malutiple-institutional observational surveillance of Pembrolizumab as a first line treatment for non-small cell lung cancer*: *JPRN-*

UMIN000032470. Osaka International Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032470, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

498. WHO ICTRP 2019. *PARIS-Pembrolizumab in combination with radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)*: *ISRCTN14634058 / 2017-000444-17;34452*. The Christie NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14634058, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

499. WHO ICTRP 2019. *Pembrolizumab with Lenvatinib versus Docetaxel for Metastatic NSCLC after Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy*: *EUCTR2018-003791-12-ES / MK-7902-008*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003791-12-ES, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

500. WHO ICTRP 2019. *Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC*: *EUCTR2017-001841-28-GB / MK-3475-654(INCB24360-305);654;305*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-GB, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

501. WHO ICTRP 2019. *Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC*: *EUCTR2017-001810-27-IE / MK-3475-715(INCB024360-306)*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-IE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

502. WHO ICTRP 2019. *Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC*: *EUCTR2017-001810-27-GB / MK-3475-715(INCB024360-306);2017-001810-27-IE*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-GB, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

503. WHO ICTRP 2019. *Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in First-Line Metastatic Squamous NSCLC*: *EUCTR2018-004721-88-FR / MK-7339-008*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-FR,

abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

504. WHO ICTRP 2019. *Phase 3 Study of Pembrolizumab with Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in 1L Metastatic Nonsquamous NSCLC*: *EUCTR2018-004720-11-ES / MK-7339-006;140819*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-ES, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

505. WHO ICTRP 2019. *Phase 3 Study of Pembrolizumab with Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in 1L Metastatic Nonsquamous NSCLC*: *EUCTR2018-004720-11-FR / MK-7339-006;140819;2018-004720-11-ES*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-FR, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

506. WHO ICTRP 2019. *Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in First-Line Metastatic Squamous NSCLC*: *EUCTR2018-004721-88-ES / MK-7339-008;2018-004721-88-FR*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-ES, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

507. WHO ICTRP 2019. *Phase 3 study of SBRT ± pembrolizumab for participants with medically inoperable Stage I or IIA NSCLC*: *EUCTR2018-004320-11-HU / MK-3475-867;116.833*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004320-11-HU, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

508. WHO ICTRP 2019. *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*: *JPRN-UMIN000026259*. Department of Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious disease Center Komagome Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026259, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

509. WHO ICTRP 2019. *Phase II study for efficacy and safety of pembrolizumab for the cytotoxic chemotherapy unfit previously untreated or treated PD-L1 positive advanced non-*

small cell lung cancer: *JPRN-UMIN000030782*. Department of Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious disease Center Komagome Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030782, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

510. WHO ICTRP 2019. *Phase II study of immunotherapy and cytotoxic agent in combination with palliative radiotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer*: *JPRN-UMIN000036856*. Tohoku University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036856, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

511. WHO ICTRP 2019. *Phase II Study of IMP321 plus pembrolizumab in non-small cell lung cancer (NSCLC) or head and neck cancer (HNSCC)*: *EUCTR2018-001994-25-ES / TACTI-002(P015);Keynote-PN798;2018-001994-25-GB*. Immutep S.A.S. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001994-25-ES, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

512. WHO ICTRP 2019. *PK/PD study of Pembrolizumab*: *JPRN-UMIN000036606*. National Cancer Center Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036606, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

513. WHO ICTRP 2019. *Prospective observational study of biomarkers to predict efficacy after Pembrolizumab in patients with PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer*: *JPRN-UMIN000026793*. Gunma University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026793, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

514. WHO ICTRP 2019. *Randomized phase II study of pembrolizumab q 12 weeks versus q 3 weeks in NSCLC with clinical benefit to pembrolizumab monotherapy : Multicenter International Study*: *KCT0004269*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004269, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

515. WHO ICTRP 2019. *Safety and efficacy of pembrolizumab as first-line treatment in non-small cell lung cancer patients with poor performance status: a pilot study*: *JPRN-UMIN000029601*. Hiroshima University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029601, abgerufen

am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

516. WHO ICTRP 2019. *Safety and efficacy of pembrolizumab as first-line treatment in elderly patients with non-small cell lung cancer: a pilot study*: *JPRN-UMIN000029602*. Department of Respiratory Internal medicine, Hiroshima Univestity Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029602, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

517. WHO ICTRP 2019. *Safety Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer*: *EUCTR2016-001080-36-BE / 20150195;NCT02713529*. Amgen Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001080-36-BE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

518. WHO ICTRP 2019. *Study of Abemaciclib with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Lung Cancer or Breast Cancer*: *EUCTR2015-005156-94-BE / I3Y-MC-JPCE*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

519. WHO ICTRP 2019. *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*: *EUCTR2018-001547-32-FR / CACZ885U2301;2018-001547-32-DE*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001547-32-FR, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

520. WHO ICTRP 2019. *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*: *EUCTR2018-001547-32-ES / CACZ885U2301;2018-001547-32-DE*. Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001547-32-ES, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

521. WHO ICTRP 2019. *Usefulness of FDG-PET/CT to predict the response after pembrolizumab in patients with PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer*: *JPRN-UMIN000026730*. Gunma University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026730, abgerufen

am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

522. WHO ICTRP 2020. *A clinical trial of fecal bacteria transplantation combined with pembrolizumab, pemetrexed and carboplatin as a first-line treatment of EGFR and ALK wild-type metastatic non-squamous, non-small cell lung cancer*: *ChiCTR2000031411*. Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031411, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

523. WHO ICTRP 2020. *A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors*: *NCT02452424 / KEYNOTE-103;PLX108-14*. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

524. WHO ICTRP 2020. *A first-in-human clinical trial in adult patients with advanced non-small cell lung cancer of a personalised therapy targeting specific mutations that occur in all cancer cells within a single patient*: *EUCTR2018-001005-85-GB / ATX-NS-001*. Achilles Therapeutics Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001005-85-GB, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

525. WHO ICTRP 2020. *A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously*: *EUCTR2019-002013-20-GB / ALKS4230-001;NCT03861793;128,159*. Alkermes, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-GB, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

526. WHO ICTRP 2020. *A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously*: *EUCTR2019-002013-20-DE / ALKS4230-001;NCT03861793;128,159;2019-002013-20-GB*. Alkermes, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-DE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

527. WHO ICTRP 2020. *A Phase 1/2 Study of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat Advanced Solid Tumors including Lung and Colorectal Cancer*: *EUCTR2016-004289-25-GB / INCB24360-206*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-GB, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

528. WHO ICTRP 2020. *A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously*: *EUCTR2019-002013-20-ES / ALKS4230-001;NCT03861793;128,159*. Alkermes, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-ES, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

529. WHO ICTRP 2020. *A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies*: *NCT03590054 / NCI-2018-01395;18956*. Rahul Aggarwal (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590054, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

530. WHO ICTRP 2020. *A Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab with or without Lenvatinib in Participants with NSCLC*: *EUCTR2018-003824-35-GB / MK-7902-006;140221*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003824-35-GB, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

531. WHO ICTRP 2020. *A prospective observational study of pembrolizumab and chemotherapy for lung cancer patients with interstitial abnormalities*: *JPRN-UMIN000038594*. Kobe University Graduate School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038594, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

532. WHO ICTRP 2020. *A Prospective Study of Constructing Immune Repertoire to Monitor the Therapeutic Effect in NSCLC Patients*: *NCT03373955 / GHR-001*. Sichuan University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03373955, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

533. WHO ICTRP 2020. *A Study in the United States Using Electronic Medical Records (EMR) to Assess Effectiveness of Afatinib (Gilotrif) Following Pembrolizumab and Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Lung*: *NCT04552535 / 1200-0325*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04552535, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

534. WHO ICTRP 2020. *A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT02079636 / I3Y-MC-*

JPBJ;2013-004648-41;KEYNOTE-238;15266. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02079636, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

535. WHO ICTRP 2020. *A study of BLU-667 in patients with lung cancer*: *EUCTR2019-002463-10-GB / BLU-667-2303*. Blueprint Medicines Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002463-10-GB, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

536. WHO ICTRP 2020. *A study of BLU-667 in patients with lung cancer*: *EUCTR2019-002463-10-NO / BLU-667-2303;2019-002463-10-GB*. Blueprint Medicines Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002463-10-NO, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

537. WHO ICTRP 2020. *A study of BLU-667 in patients with lung cancer*: *EUCTR2019-002463-10-FI / BLU-667-2303;NCT04222972;2019-002463-10-NO*. Blueprint Medicines Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002463-10-FI, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

538. WHO ICTRP 2020. *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)*: *NCT02775435 / 2016-000229-38;173568;MK-3475-407;KEYNOTE-407;3475-407*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775435, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

539. WHO ICTRP 2020. *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)-China Extension Study*: *NCT03875092 / 2016-000229-38;173568;MK-3475-407;KEYNOTE-407;3475-407 China Extension*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03875092, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

540. WHO ICTRP 2020. *A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies*: *NCT03329950 / Keynote-A23;CDX1140-01*. Celldex Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

541. WHO ICTRP 2020. *A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT03311334 / BBI-DSP7888-102CI*. Sumitomo Dainippon Pharma Oncology, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

542. WHO ICTRP 2020. *A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors*: *NCT03775850 / KEYNOTE-939;EDP1503-101*. Evelo Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

543. WHO ICTRP 2020. *A Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723)*: *NCT03085914 / 2016-004678-16;INCB 24360-207 / ECHO-207*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085914, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

544. WHO ICTRP 2020. *A study of NY-ESO-1 T-cells (GSK3377794) alone and in combination with Pembrolizumab in NSCLC patients*: *EUCTR2018-003949-42-GB / 208471*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003949-42-GB, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

545. WHO ICTRP 2020. *A Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) With Pembrolizumab in Participants With Selected Hyaluronan High Solid Tumors*: *NCT02563548 / HALO-107-101*. Halozyme Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563548, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

546. WHO ICTRP 2020. *A 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-715-06/ECHO-306-06)*: *NCT03322566 / 2017-001810-27;KEYNOTE-715-06/ECHO-306-06*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322566, abgerufen am:

03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

547. WHO ICTRP 2020. *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)*: *NCT02039674 / MK-3475-021;KEYNOTE-021;3475-021*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02039674, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

548. WHO ICTRP 2020. *A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer*: *NCT02443324 / I4T-MC-JVDF;2015-001473-40;KEYNOTE - 098;15787*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443324, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

549. WHO ICTRP 2020. *A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC*: *NCT02451930 / I4X-MC-JFCQ;2015-001291-22;KEYNOTE -099;15568*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451930, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

550. WHO ICTRP 2020. *A Study of XmAb(r)22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03849469 / DUET-4;XmAb22841-01*. Xencor, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

551. WHO ICTRP 2020. *A Study of ZN-c3 in Participants With Solid Tumors*: *NCT04158336 / ZN-c3-001*. K-Group Beta (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04158336, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

552. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILIxadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer*: *NCT03735290 / IM-202*. Immunicum AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

553. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate Immunotherapy Combinations in Participants with Lung Cancer*: *KCT0004139*. Novotech Asia Korea (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004139, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

554. WHO ICTRP 2020. *A Study With Pembrolizumab for Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT04393883 / IR2019001206*. Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393883, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

555. WHO ICTRP 2020. *A Trial of CV301 in Combination With Anti-PD-1 Therapy in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT02840994 / MAGNI-LUNG-01;CV301-2015-201*. Bavarian Nordic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02840994, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

556. WHO ICTRP 2020. *A Trial of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799, MK-3475-799)*: *NCT03631784 / MK-3475-799;3475-799*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631784, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

557. WHO ICTRP 2020. *AcceleRET Lung Study of Pralsetinib for 1L RET Fusion-positive, Metastatic NSCLC*: *NCT04222972 / BLU-667-2303*. Blueprint Medicines Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04222972, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

558. WHO ICTRP 2020. *AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors*: *NCT04432857 / 2019-003960-37;Keynote 879;AN0025S0103*. Adlai Nortye Biopharma Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432857, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

559. WHO ICTRP 2020. *Analysis of Gut Microbiota in Patients With Brain Metastasis of Non-small Cell Lung Cancer Treated by Pembrolizumab Combined With Chemotherapy*: *NCT04333004 / 1*. Xiaorong Dong (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04333004, abgerufen am:

03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

560. WHO ICTRP 2020. *Anti PD-1 Neo-adjuvant Treatment for NSCLC*: *NCT02938624 / 3282/16SMC*. Jair Bar, M.D., Ph.D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938624, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

561. WHO ICTRP 2020. *Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies*: *NCT04114136 / HCC 18-190*. Dan Zandberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

562. WHO ICTRP 2020. *Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206)*: *NCT02959437 / INCB 24360-206 / ECHO-206*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959437, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

563. WHO ICTRP 2020. *Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced NSCLC*: *NCT03184571 / MK-3475 PN531;2016-003609-32;BGBC008*. BerGenBio ASA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03184571, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

564. WHO ICTRP 2020. *Biomarkers of Response to Pembrolizumab Combined With Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782, MK-3475-782)*: *NCT03664024 / 2018-002598-22;MK-3475-782;3475-782*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03664024, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

565. WHO ICTRP 2020. *Biomarkers to Predict the Response to Pembrolizumab in Chinese NSCLC Patients*: *NCT04076228 / KWH201702*. Kiang Wu Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04076228, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

566. WHO ICTRP 2020. *Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab in NSCLC*: *NCT02382406 / HCRN LUN13-175*. Nisha Mohindra, MD (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02382406, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

567. WHO ICTRP 2020. *CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors*: *NCT03511391 / EC2017/1678*. University Hospital, Ghent (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

568. WHO ICTRP 2020. *Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors*: *NCT03656094 / SMC 2018-07-044*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656094, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

569. WHO ICTRP 2020. *CIMAvax Vaccine, Nivolumab, and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer or Squamous Head and Neck Cancer*: *NCT02955290 / NCI-2016-01467;I 286816;P30CA016056;I 286816*. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955290, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

570. WHO ICTRP 2020. *Clinical Trial of SBRT and Systemic Pembrolizumab With or Without Avelumab/Ipilimumab +Dendritic Cells in NSCLC*: *NCT04571632 / 2019-BN-001*. Universitair Ziekenhuis Brussel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04571632, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

571. WHO ICTRP 2020. *Combination Study of Guadecitabine and Pembrolizumab*: *NCT02998567 / CCR4420*. Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02998567, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

572. WHO ICTRP 2020. *Combination Therapy With Intravenous VSV-IFNß-NIS and Pembrolizumab in Refractory NSCLC and HNSCC*: *NCT03647163 / VYR-VSV2-202*. Vyriad, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647163, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

573. WHO ICTRP 2020. *Combining SBRT and Immunotherapy in Early Stage NSCLC Patients Planned for Surgery*: *NCT03446911 / MK3475-586*. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446911, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

574. WHO ICTRP 2020. *Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients*: *NCT02511184 / KEYNOTE 050;CRIZOTINIB;A8081054*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02511184, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

575. WHO ICTRP 2020. *CTA Expression/Methylation and Response to Pembrolizumab of NSCLC Patients*: *NCT03571360 / 2017-000689-30*. Medical University of Vienna (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03571360, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

576. WHO ICTRP 2020. *CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200)*: *NCT02043665 / 2012-005256-42;VLA 009/ KEYNOTE-200;3475-200*. Viralytics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043665, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

577. WHO ICTRP 2020. *Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients*: *NCT04291755 / PB-002*. Persephone Biosciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04291755, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

578. WHO ICTRP 2020. *Drug Concentration Monitoring of Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer Patients*: *NCT04557007 / 2017/9660*. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04557007, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

579. WHO ICTRP 2020. *DS8201a and Pembrolizumab in Participants With Locally Advanced/Metastatic Breast or Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT04042701 / 2018-002489-38;KEYNOTE KN-797;DS8201-A-U106.* Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04042701, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

580. WHO ICTRP 2020. *Dynamic PET/CT Evaluated the Response of Neoadjuvant Anti-PD1 Combination With Chemotherapy for ?a-?b NSCLC*: *NCT04586465 / ZDWY.XWK.003*. Fifth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586465, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

581. WHO ICTRP 2020. *Dynamics of 18-FDG Uptake in Stage III/IV Non Small Cell Lung Cancer During First Line Pembrolizumab Treatment*: *NCT03832348 / CHB18.05*. Centre Henri Becquerel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03832348, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

582. WHO ICTRP 2020. *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*: *NCT02581943 / NCI-2015-01708;CCCWFU #62415;CCCWFU 62415;P30CA012197;IRB00034830*. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581943, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

583. WHO ICTRP 2020. *Efficacy And Safety of Neoadjuvant Therapy of Pembrolizumab combined with Ramucirumab for PD-L1 Positive Stage IB-IIIA Lung Cancer: An Open-label Single-arm Phase II Study*: *JPRN-JapicCTI-194889 / NCT04040361*. National Cancer Center Hospital East,Tokyo Medical University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194889, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

584. WHO ICTRP 2020. *Efficacy and Safety Study of Anlotinib With Pembrolizumab in Adults With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Treatment-naïve Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT04164745 / ALTER-L037*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04164745, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

585. WHO ICTRP 2020. *Evaluating the Combination of MK-3475 and Sterotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC*: *NCT02407171 / 1411014879*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407171, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

586. WHO ICTRP 2020. *Evaluating the Safety and Anti-Tumor Activity of SNK01 (Natural Killer Cells) Plus Pembrolizumab in Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Who Failed First-Line Platinum-Based Chemotherapy*: *KCT0003463*. NKMAX (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003463, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

587. WHO ICTRP 2020. *Evaluating the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Combined With MWA for Advanced NSCLC*: *NCT03769129 / Keytruda and MWA for NSCLC*. Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769129, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

588. WHO ICTRP 2020. *Expressing Personalized Tumor Antigens Study*: *NCT03265080 / ADXS-NEO-02*. Advaxis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03265080, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

589. WHO ICTRP 2020. *Expression/DNA methylation of cancer testis antigens may predict response to pembrolizumab in pretreated NSCLC patients*: *EUCTR2017-000689-30-AT / Pem-NSCLC*. Med. Univ. Wien, Klinik f. Innere Med. I, Onkologie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000689-30-AT, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

590. WHO ICTRP 2020. *FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors*: *NCT03841110 / FT500-101*. Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

591. WHO ICTRP 2020. *GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma*: *NCT04060342 / GB1275-1101 (KEYNOTE-A36)*. GB006, Inc., a wholly owned subsidiary of Gossamer Bio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

592. WHO ICTRP 2020. *Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab*: *NCT02710396 / 1U54CA209997;AAAQ5450*. Naiyer Rizvi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02710396, abgerufen am:

03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

593. WHO ICTRP 2020. *Granzyme B PET Imaging Drug as a Predictor of Immunotherapy Response in Melanoma or NSCLC Participants*: *NCT04169321 / 2019-hGZP-101.05*. Cytosite Biopharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169321, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

594. WHO ICTRP 2020. *GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients*: *NCT02575404 / 15-166*. Providence Health & Services (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575404, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

595. WHO ICTRP 2020. *GRN-1201 With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic PD-L1+ NSCLC*: *NCT03417882 / GRN-1201-002*. BrightPath Biotherapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03417882, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

596. WHO ICTRP 2020. *Immunotherapeutic treatment with Pembrolizumab (antibody) in patients with early stage non-small cell lung cancer*: *EUCTR2015-000575-27-IE / MK-3475-091-03;1416-LCG*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000575-27-IE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

597. WHO ICTRP 2020. *immunotherapy alone versus immunotherapy-chemotherapy in first line treatment of lung cancer: which treatment works best?*: *EUCTR2019-002743-26-NL / 2019PA01*. Paulien van Deutekom Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002743-26-NL, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

598. WHO ICTRP 2020. *Immunotherapy With or Without SBRT in Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT03867175 / NCI-2019-01259;CCCWFU 62718;P30CA012197;IRB00056681*. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03867175, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

599. WHO ICTRP 2020. *Improvement of treatment with and dose reduction of pembrolizumab*: *EUCTR2018-001291-38-NL / NVALT30*. Radboud University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001291-38-NL, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

600. WHO ICTRP 2020. *IO102 With Pembrolizumab, With or Without Chemotherapy, as First-line Treatment of Metastatic NSCLC*: *NCT03562871 / 2018-000139-28;KEYNOTE-764;IO102-012 / KN-764*. IO Biotech (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03562871, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

601. WHO ICTRP 2020. *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)*: *NCT03631706 / 2018-001517-32;MS200647_0037*. EMD Serono Research & Development Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631706, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

602. WHO ICTRP 2020. *MK-3475 and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT02422381 / 15-011A*. Providence Health & Services (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422381, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

603. WHO ICTRP 2020. *MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients*: *NCT02574598 / INCAN/014/033/ICI;INCAN/014/033/ICI*. Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02574598, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

604. WHO ICTRP 2020. *MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases*: *NCT02085070 / IND 121564;1401013290*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02085070, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

605. WHO ICTRP 2020. *MK-3475 vs. Docetaxel in Second-Line Non-Small Cell Lung Cancer*: *EUCTR2012-004391-19-CZ / 3475-010*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004391-19-CZ, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

606. WHO ICTRP 2020. *Neoadjuvant Anti PD-1 Immunotherapy in Resectable Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT03197467 / 0316-ASG*. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197467, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

607. WHO ICTRP 2020. *Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in NSCLC*: *NCT02987998 / CASE4516*. Nathan Pennell, MD, PhD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987998, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

608. WHO ICTRP 2020. *Neoadjuvant Nivolumab in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer*: *NCT03732664*. Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732664, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

609. WHO ICTRP 2020. *Neoadjuvant Pembrolizumab*: *NCT02818920 / Pro00071629*. Neal Ready (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818920, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

610. WHO ICTRP 2020. *Niraparib Ph 3 - 1L Maintenance Non-Small Cell Lung Cancer with Niraparib in combination with pembrolizumab Simplified Title for public to understand*: *EUCTR2020-002202-20-NL / 213400*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002202-20-NL, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

611. WHO ICTRP 2020. *Niraparib Ph 3 - 1L Maintenance Non-Small Cell Lung Cancer with Niraparib in combination with pembrolizumab Simplified Title for public to understand*: *EUCTR2020-002202-20-NO / 213400;2020-002202-20-NL*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002202-20-NO, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

612. WHO ICTRP 2020. *Oncolytic MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Non-Small Cell Lung Cancer Patients*: *NCT02879760 / Ad/MG1-MAGEA3-001 (Sandpiper)*. Turnstone Biologics, Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879760, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

613. WHO ICTRP 2020. *PD-1 Inhibitors and Chemotherapy With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT03774732 / UC-0107/1718*. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03774732, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

614. WHO ICTRP 2020. *Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT02638090 / MCC-18494*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638090, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

615. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-IIIB Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT02621398 / NCI-2015-01810;031507;P30CA072720;031507*. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621398, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

616. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab + Platinum Doublets Without Radiation for Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) =50% Locally Advanced NSCLC*: *NCT04153734 / 57924-01*. Kobe Minimally Invasive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04153734, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

617. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab After Lung SBRT for Medically Inoperable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT03574220 / CASE7516*. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574220, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

618. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab After SBRT Versus Pembrolizumab Alone in Advanced NSCLC*: *NCT02492568 / 2014-003935-20;NL51468.031.14;M14PRT*. The

Netherlands Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02492568, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

619. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT02448303 / ACE-ST-007*. Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448303, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

620. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC*: *NCT02658097 / CASE1516*. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658097, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

621. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib*: *NCT02364609 / UCDCC#250;1200.237;UCDCC#250;P30CA093373;51657;NCI-2015-00126;704874*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364609, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

622. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for NSCLC*: *NCT03425006 / UPCC# 09517; IRB# 828910*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425006, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

623. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab and Magnetic Resonance Imaging With Ferumoxytol in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases*: *NCT03325166 / NCI-2017-01730;STUDY00016709;P30CA069533;STUDY00016709*. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325166, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

624. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy or Non-Stereotactic Wide-Field Radiation Therapy in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT02444741 / NCI-2015-01505;2014-1020;P30CA016672;2014-1020*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02444741, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

625. WHO ICTRP 2020. *PembRolIzuMab and Stereotactic Body Radiotherapy In Metastatic Non-small-cell lunG Cancer Patients*: *NCT03436056 / 4590*. Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03436056, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

626. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases*: *NCT02858869 / NCI-2016-00718;RAD3179-16;IRB00086461*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858869, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

627. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab and Trametinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and KRAS Gene Mutations*: *NCT03299088 / UCDCC#259;UCDCC#259;P30CA093373;NCI-2017-01633;1099442*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03299088, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

628. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab Combined With Double Platinum Based Chemotherapy for Potentially Resectable NSCLC*: *NCT04324151 / PERSPECT*. Hunan Province Tumor Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04324151, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

629. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab (Immunotherapy Drug) in Combination With Guadecitabine and Mocetinostat (Epigenetic Drugs) for Patients With Advanced Lung Cancer*: *NCT03220477 / 17-241*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220477, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

630. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT03245177 / CFTSp103*. Prof Corinne Faivre-Finn (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03245177, abgerufen am:

03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

631. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab in First Line Treatment of Advanced NSCLC Patients With PD-L1 Low Tumors*: *NCT03447678 / INT 178-17*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447678, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

632. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab in Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT02955758 / NCI-2016-01311;IRB-37785;LUN0085;IRB-37785*. Joel Neal (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955758, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

633. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab in Treating Patients With EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT02879994 / NCI-2016-00861;Garon Pembrolizumab IST NSCLC;15-001818;P30CA016042;15-001818*. Jonsson Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879994, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

634. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT02681549 / 1512016953*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681549, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

635. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab Plus Epacadostat vs Pembrolizumab Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-654-05/ECHO-305-05)*: *NCT03322540 / KEYNOTE-654-05/ECHO-305-05*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322540, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

636. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab Plus Pemetrexed for Elderly Patients With Non-Sq NSCLC With PD-L1 < 50%: CJLSG1901*: *NCT04396457 / NMC-CJLSG1901*. National Hospital Organization Nagoya Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04396457, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

637. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab With and Without Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT03217071 / NCI-2017-01727;166520*. Sue Yom (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217071, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

638. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab With or Without Chemotherapy Before Surgery in Treating Patients With Stage I-IIIA Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT04061590 / NCI-2019-04763;19702*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04061590, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

639. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab-PET Imaging*: *NCT02760225 / 201600163*. University Medical Center Groningen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760225, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

640. WHO ICTRP 2020. *Personalized Therapeutic Anti-tumor Vaccine With Pembrolizumab and Standard of Care Chemotherapy in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer and Extensive Stage Small Cell Lung Cancer*: *NCT03166254 / 18-x429*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03166254, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

641. WHO ICTRP 2020. *Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer*: *NCT02437136 / KN 142;SNDX-275-0601*. Syndax Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

642. WHO ICTRP 2020. *Phase 1/2 Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies*: *NCT04383938 / A20-11195*. Aprea Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383938, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

643. WHO ICTRP 2020. *Phase 1/2 Study of IMC-F106C in Advanced PRAME-Positive Cancers*: *EUCTR2019-004046-16-GB / IMC-F106C-101*. Immunocore Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004046-16-GB,

abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

644. WHO ICTRP 2020. *Phase 1/2a Open-Label, Dose-Escalation, Multicenter, First-in-Human Study of BI-1808, a Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor Receptor 2, as a Single Agent and with Pembrolizumab in Treatment of Advanced Malignancies*: *EUCTR2020-002090-10-HU / 19-BI-1808-01*. BioInvent International AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002090-10-HU, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

645. WHO ICTRP 2020. *Phase 1/2a Open-Label, Dose-Escalation, Multicenter, First-in-Human Study of BI-1808, a Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor Receptor 2, as a Single Agent and with Pembrolizumab in Treatment of Advanced Malignancies*: *EUCTR2020-002090-10-DK / 19-BI-1808-01;2020-002090-10-HU*. BioInvent International AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002090-10-DK, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

646. WHO ICTRP 2020. *Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors*: *NCT02501096 / 2017-000300-26;E7080-A001-111*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

647. WHO ICTRP 2020. *Phase 2 study of Pembrolizumab plus pemetrexed for elderly patients with non - squamous non-small cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of less than 50%*: *JPRN-jRCTs041200012 / NCT04396457*. Kogure Yoshihito (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041200012, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

648. WHO ICTRP 2020. *Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC*: *EUCTR2017-001841-28-PL / MK-3475-654(INCB24360-305);654;305;2017-001841-28-GB*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-PL, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

649. WHO ICTRP 2020. *Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC*: *EUCTR2017-001810-27-HU / MK-3475-715(INCB024360-306);2017-001810-27-IE*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-HU,

abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

650. WHO ICTRP 2020. *Phase 2 TaxRamPem for Patients With Metastatic or Recurrent NSCLC Who Progressed on Platinum-Doublet and PD-1/PD-L1 Blockade*: *NCT04340882 / NCI-2020-01134;WINSHIP4950-20;P30CA138292;STUDY00000030*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04340882, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

651. WHO ICTRP 2020. *Phase 2 Trial of Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799)*: *EUCTR2018-000714-37-GB / MK-3475-799;116 833.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000714-37-GB, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

652. WHO ICTRP 2020. *Phase 2 Trial of Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799)*: *EUCTR2018-000714-37-PL / MK-3475-799;116 833;2018-000714-37-GB.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000714-37-PL, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

653. WHO ICTRP 2020. *Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC*: *EUCTR2016-004364-20-IE / MK-3475-598;NCT03302234*. Merck Sharp & Dohme Corp.,a subsidiary of Merck & Co.,Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-IE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

654. WHO ICTRP 2020. *Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in First-Line Metastatic Squamous NSCLC*: *EUCTR2018-004721-88-PL / MK-7339-008;2018-004721-88-AT.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-PL, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

655. WHO ICTRP 2020. *Phase 3 Study of Pembrolizumab with Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in 1L Metastatic Nonsquamous NSCLC*: *EUCTR2018-004720-11-AT / MK-7339-006;140819;2018-004720-11-ES*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of

Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-AT, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

656. WHO ICTRP 2020. *Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in First-Line Metastatic Squamous NSCLC*: *EUCTR2018-004721-88-AT / MK-7339-008*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-AT, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

657. WHO ICTRP 2020. *Phase 3 Study of Pembrolizumab with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib compared to Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Stage III NSCLC*: *EUCTR2019-003237-41-HU / MK-7339-012;140819*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003237-41-HU, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

658. WHO ICTRP 2020. *Phase 3 Study of Pembrolizumab with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib compared to Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Stage III NSCLC*: *EUCTR2019-003237-41-LV / MK-7339-012;140819;2019-003237-41-HU*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003237-41-LV, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

659. WHO ICTRP 2020. *Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT02963610 / TH-088.* Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963610, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

660. WHO ICTRP 2020. *Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab*: *NCT03236935 / Pro00017492*. Jorge G. Darcourt (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

661. WHO ICTRP 2020. *Phase II randomized, open, controlled trial for PD-1 monoclonal antibody combined with platinum-containing chemotherapy versus PD-1 monoclonal antibody*

for first-line treatment of recurrent or advanced metastatic non-small cell lung cancer with positive PD-L1 expression: *ChiCTR2000036782*. Shanghai Pulmonary Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036782, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

662. WHO ICTRP 2020. *Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT02316002 / UPCC 25514*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02316002, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

663. WHO ICTRP 2020. *Phase II trial of anti-PD-1 therapy after anti-PD-L1 therapy in patients with unresectable locally advanced or advanced non-small-cell lung cancer*: *JPRN-UMIN000040696*. National cancer center hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040696, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

664. WHO ICTRP 2020. *Phase II Trial of Continuation Therapy in Advanced NSCLC*: *NCT03083808 / BTCRC-LUN15-029*. Greg Durm, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03083808, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

665. WHO ICTRP 2020. *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*: *EUCTR2016-000229-38-DE / MK-3475-407*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000229-38-DE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

666. WHO ICTRP 2020. *Pilot Study of Performance Status 2 vs. Performance Status 0-1 Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Chemo/Immunotherapy*: *NCT04253964 / WFBCCC 62619;P30CA012197;IRB00063540*. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04253964, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

667. WHO ICTRP 2020. *Plasma-Adapted First-Line Pembro In NSCLC*: *NCT04166487 / 19-523*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04166487, abgerufen am:

03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

668. WHO ICTRP 2020. *Ramucirumab and Pembrolizumab for the Treatment of EGFR Mutant Recurrent or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT04120454 / NCI-2019-05348;P30CA016058;OSU-19132*. Ohio State University Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04120454, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

669. WHO ICTRP 2020. *Ramucirumab and Pembrolizumab Versus Standard of Care in Treating Patients With Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer (A Lung-MAP Non-Match Treatment Trial)*: *NCT03971474 / NCI-2019-00703;S1800A;S1800A;U10CA180888;S1800A*. Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03971474, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

670. WHO ICTRP 2020. *Real World Observational Study of Pembrolizumab for Chinese Advanced NSCLC*: *NCT04153097 / ZYHX-001*. First Affiliated Hospital of Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04153097, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

671. WHO ICTRP 2020. *Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475*: *NCT03049618 / NCI-2017-00189;0S-16-8;P30CA014089;0S-16-8*. University of Southern California (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03049618, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

672. WHO ICTRP 2020. *REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer*: *JPRN-JapicCTI-184197 / NCT03515629*. Sanofi K.K. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184197, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

673. WHO ICTRP 2020. *Retrospective multicenter observation study of Pembrolizumab or Pembrolizumab plus chemotherapy in patients with untreated advanced non small-cell lung cancer highly expressing PD-L1*: *JPRN-UMIN000040223*. Oji General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-

UMIN000040223, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

674. WHO ICTRP 2020. *Rh-endostatin Combined With Chemotherapy and Pembrolizumab for Advanced NSCLC*: *NCT04094909 / CROC1902*. Guangzhou Institute of Respiratory Disease (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04094909, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

675. WHO ICTRP 2020. *Rucaparib and Pembrolizumab for Maintenance Therapy in Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT03559049 / HUM00142973;UMCC 2018.033*. University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559049, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

676. WHO ICTRP 2020. *Safety and Efficacy of Capmatinib (INC280) Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in NSCLC With PD-L1= 50%*: *NCT04139317 / CINC280I12201*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04139317, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

677. WHO ICTRP 2020. *Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT02546986 / CC-486-NSCL-001*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02546986, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

678. WHO ICTRP 2020. *Safety and Efficacy Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer*: *NCT02713529 / MASTERKEY;2016-001080-36;KEYNOTE-347;20150195*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02713529, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

679. WHO ICTRP 2020. *Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab or MGA012 in Refractory Cancer*: *NCT02475213 / CP-MGA271-03*. MacroGenics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475213, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

680. WHO ICTRP 2020. *Safety, Immunogenicity and Preliminary Clinical Activity Study of PDC*lung01 Cancer Vaccine in NSCLC*: *NCT03970746 / 2018-002382-19;PDC-LUNG-101*. PDC*line Pharma SAS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03970746, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

681. WHO ICTRP 2020. *Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine*: *NCT03633110 / GEN-009-101*. Genocea Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

682. WHO ICTRP 2020. *SAR408701 in combination with pembrolizumab and pembrolizumab alone in patients with non-squamous non-small cell lung cancer (NSQ NSCLC)*: *EUCTR2020-000035-50-HU / ACT16146*. Sanofi aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000035-50-HU, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

683. WHO ICTRP 2020. *Search for predicvite factors of anti-PD-1 antibody, pembrolizumab*: *JPRN-UMIN000030284*. Tochigi Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030284, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

684. WHO ICTRP 2020. *Sequencing of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Combination With PD-1 Blockade Using Pembrolizumab in Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma*: *NCT03307759 / SABRseq*. Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03307759, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

685. WHO ICTRP 2020. *Sintilimab Versus Pembrolizumab for Advanced-stage Non-Small-Cell Lung Cancer*: *NCT04252365 / CTONG1901*. Guangdong Association of Clinical Trials (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04252365, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

686. WHO ICTRP 2020. *Study of ADXS-503 With or Without Pembro in Subjects With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT03847519 / ADXS-503-101*. Advaxis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03847519, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

687. WHO ICTRP 2020. *Study of AGEN1884 With Pembrolizumab in 1L NSCLC*: *NCT03411473 / C-500-03*. Agenus Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03411473, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

688. WHO ICTRP 2020. *Study of Binimetinib in Combination With Pembrolizumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT03991819 / BiniPembro;18-5856*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03991819, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

689. WHO ICTRP 2020. *Study of capmatinib and pembrolizumab in lung cancer*: *EUCTR2019-002660-27-ES / CINC280I12201*. Novartis Farmacéutica, S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002660-27-ES, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

690. WHO ICTRP 2020. *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)*: *NCT02346955 / CB-24-01;MK-6018-001;6018-001*. Famewave Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

691. WHO ICTRP 2020. *Study of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1)*: *NCT02758587 / 2015-003928-31;GN15ON133*. NHS Greater Glasgow and Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758587, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

692. WHO ICTRP 2020. *Study of LYC-55716 With Pembrolizumab in Adult Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT03396497 / LYC-55716-1002*. Lycera Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396497, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

693. WHO ICTRP 2020. *Study of Pembrolizumab and Single Agent Chemotherapy as First Line Treatment for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer*

With Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status of 2: *NCT04297605 / ULUN19148*. University of Rochester (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04297605, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

694. WHO ICTRP 2020. *Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC)*: *EUCTR2015-001123-22-DE / AIO-TRK-0115*. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001123-22-DE, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

695. WHO ICTRP 2020. *Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC)*: *NCT02564380 / AIO-TRK-0115*. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564380, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

696. WHO ICTRP 2020. *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)*: *NCT01295827 / MK-3475-001;2011-002371-42;P07990;KEYNOTE-001;P07990*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01295827, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

697. WHO ICTRP 2020. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-025/KEYNOTE-025)*: *NCT02007070 / 142500;MK-3475-025;3475-025*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02007070, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

698. WHO ICTRP 2020. *Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Participants Previously Treated for Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-033/KEYNOTE-033)*: *NCT02864394 / MK-3475-033;KEYNOTE-033;3475-033*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02864394, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

699. WHO ICTRP 2020. *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)*: *NCT02578680 / 2015-003694-15;163421;MK-3475-189;3475-189.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578680, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

700. WHO ICTRP 2020. *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)-Japan Extension Study*: *NCT03950674 / 2015-003694-15;163421;MK-3475-189;KEYNOTE-189;3475-189 Japan Extension*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03950674, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

701. WHO ICTRP 2020. *Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors*: *NCT04234113 / SC103*. Sotio a.s. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

702. WHO ICTRP 2020. *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)*: *NCT02835690 / MK-3475-032;KEYNOTE-032;3475-032.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02835690, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

703. WHO ICTRP 2020. *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)*: *NCT01905657 / 2012-004391-19;132355;MK-3475-010;3475-010*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01905657, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

704. WHO ICTRP 2020. *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)*: *NCT03715205 / MK-3475-593;KEYNOTE 593;3475-593*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03715205, abgerufen am:

03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

705. WHO ICTRP 2020. *T-Cell PET Imaging With [18F]F-AraG in Lung Cancer*: *NCT03311672 / NCI-2018-02158;176513*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311672, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

706. WHO ICTRP 2020. *The Clinical study of Yiqi Jiedu compound combined with Pembrolizumab in the treatment of non-small cell lung cancer patients with chemotherapy resistance*: *ChiCTR2000036977 / ChiMCTR2000003721*. LongHua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036977, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

707. WHO ICTRP 2020. *The safety SUrvey of pneumonitis induced by the combination of platinum, pemetrexed and pembrolizumab in chemo-naive non-small cell lung cancer patient in the real-world setting*: *JPRN-UMIN000038084.* Kobe city medical center general hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038084, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

708. WHO ICTRP 2020. *To compare the efficacy and safety of sintilimab and pembrolizumab in the first-line treatment of advanced NSCLC*: *ChiCTR2000038584*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038584, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

709. WHO ICTRP 2020. *Tomivosertib With Anti-PD-(L)1 in Subjects With NSCLC. 1st Line Therapy or Progressing on 1st Line Anti-PD-(L)1 Therapy*: *NCT04622007 / eFT508-0011*. Effector Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04622007, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

710. WHO ICTRP 2020. *Trial of a Personalized and Adaptive Neoantigen Dose-Adjusted Vaccine Concurrently With Pembrolizumab*: *NCT04266730 / LCCC1804*. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04266730, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

711. WHO ICTRP 2020. *Trial of Consolidation Pembrolizumab After Concurrent Chemotherapy and Proton Reirradiation for Thoracic Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT03087760 / UPCC 16516*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03087760, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

712. WHO ICTRP 2020. *Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma*: *NCT03229278 / NCI-2017-01155;Pro20170000453;051707;P30CA072720;051707*. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

713. WHO ICTRP 2020. *UCDCC#269: A Pilot Study of Interlesional IL-2 and RT in Patients With NSCLC*: *NCT03224871 / UCDCC#269;1032095*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03224871, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

714. WHO ICTRP 2020. *UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade*: *NCT03474497 / 1166212*. Megan Daly, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

715. WHO ICTRP 2020. *WJOG11118L*: *JPRN-jRCTs041200046*. Hirotsugu Kenmotsu (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041200046, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

716. WHO ICTRP 2021. *A clinical study of resectable NSCLC patients with PD-L1=50% stage II-IIIA treated with neoadjuvant therapy of pD-L1 inhibitor pembrolizumab*: *ChiCTR2000039921*. Tianjin Medical University General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039921, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

717. WHO ICTRP 2021. *A Clinical Trial Assessing BT-001 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Metastatic or Advanced Solid Tumors*: *NCT04725331 / BT-001.01*. TRANSGENE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04725331, abgerufen am:

03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

718. WHO ICTRP 2021. *A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) With Pembrolizumab and Chemotherapy for Patients With Lung Cancer*: *NCT03380871 / NT-002; KEYNOTE: MK-3475-779*. BioNTech US Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03380871, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

719. WHO ICTRP 2021. *A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors*: *NCT02009449 / J1L-AM-JZGA;AM0010-001;17159*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

720. WHO ICTRP 2021. *A Phase 1b Study of TAS-120 and Pembrolizumab*: *JPRN-JapicCTI-195063*. Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-195063, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

721. WHO ICTRP 2021. *"A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF PEMBROLIZUMAB PLUS IPILIMUMAB VS*: *PER-035-17 / 03302234;2016-004364-20*. Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Mer·ck & Co. Inc., (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=PER-035-17, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

722. WHO ICTRP 2021. *A Phase II Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy Combined With Cox-2 Inhibitor (Celecoxib) Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy In Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *ChiCTR2000041072*. West China Hospital, Sichuan University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041072, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

723. WHO ICTRP 2021. *A phase II study of additional effect of palliative radiotherapy combined with immune check point inhibitors plus chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer*: *JPRN-jRCTs071200046*. Imaizumi Kazuyoshi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200046, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

724. WHO ICTRP 2021. *A pilot study of pembrolizumab in elderly patients with non-small cell lung cancer*: *JPRN-jRCTs061180068 / UMIN0000029602*. Hattori Noboru (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs061180068, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

725. WHO ICTRP 2021. *A Safety Study of Oral Venetoclax in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Adult Participants With Previously Untreated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With High Programmed Cell Death Ligand-1 (PD-L1) Expression*: *NCT04274907 / M19-700*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04274907, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

726. WHO ICTRP 2021. *A Safety Study of SEA-TGT (SGN-TGT) in Advanced Cancer*: *NCT04254107 / SGNTGT-001*. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04254107, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

727. WHO ICTRP 2021. *A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer*: *NCT02779751 / I3Y-MC-JPCE;2015-005156-94;KEYNOTE 287;16177*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

728. WHO ICTRP 2021. *A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors*: *NCT03611868 / Keynote MK-3475-B66;APG-115-US-002*. Ascentage Pharma Group Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03611868, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

729. WHO ICTRP 2021. *A Study of BGB-A1217 With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Participants With Untreated Lung Cancer*: *NCT04746924 / BGB-A317-A1217-302*. BeiGene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04746924, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

730. WHO ICTRP 2021. *A Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab (MK-3475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-495/KEYNOTE-495)*: *NCT03516981 / MK-3475-495;194621;KEYNOTE-495;3475-495*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516981, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

731. WHO ICTRP 2021. *A Study of Combination Therapies With Viagenpumatucel-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT02439450 / HS110-102*. Heat Biologics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02439450, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

732. WHO ICTRP 2021. *A Study of mRNA-5671/V941 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (V941-001)*: *NCT03948763 / V941-001;V941-001*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03948763, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

733. WHO ICTRP 2021. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Maintenance Olaparib in First-line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC, MK-7339-008/KEYLYNK-008)*: *NCT03976362 / 2018-004721-88;MK-7339-008;KEYLYNK-008;194894;7339-008*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03976362, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

734. WHO ICTRP 2021. *A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT04194944 / J2G-MC-JZJC;2019-001979-36;17479*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04194944, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

735. WHO ICTRP 2021. *A Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin Versus Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin in Participants With Previously Untreated Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT04619797 / 2020-002851-39;BO42592*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04619797, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

736. WHO ICTRP 2021. *A Study to Evaluate Immunotherapy Combinations in Participants With Lung Cancer*: *NCT03846310 / AB928CSP0004*. Arcus Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03846310,

abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

737. WHO ICTRP 2021. *Adjuvant Pembrolizumab vs Observation Following Curative Resection for Stage I Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Primary Tumors Between 1-4 cm*: *NCT04317534 / BTCRC-LUN18-153*. Greg Durm, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04317534, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

738. WHO ICTRP 2021. *Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Neoantigens in People With Metastatic Cancer*: *NCT03412877 / 18-C-0049;180049*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412877, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

739. WHO ICTRP 2021. *Bempegaldesleukin and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors*: *NCT03138889 / 16-214-05*. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138889, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

740. WHO ICTRP 2021. *Brentuximab Vedotin With Pembrolizumab in Metastatic Solid Tumors*: *NCT04609566 / KEYNOTE B81;SGN35-033*. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04609566, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

741. WHO ICTRP 2021. *Carboplatin, Taxane And Ramucirumab for Patients With NSCLC After Pemetrexed or Pembrolizumab Maintenance*: *NCT04332367 / IRB833759;UPCC 05519*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04332367, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

742. WHO ICTRP 2021. *CCL21-Gene Modified Dendritic Cell Vaccine and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT03546361 / NCI-2018-01244;HEMONC CIRM IST Lung;17-000174;K08CA245249;17-000174*. Jonsson Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03546361, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

743. WHO ICTRP 2021. *Chemotherapy plus pembrolizumab after progression with previous PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: Placebo-controlled randomized phase II study*: *KCT0005824*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005824, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

744. WHO ICTRP 2021. *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*: *NCT03625323 / Keynote-PN798;TACTI-002*. Immutep S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625323, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

745. WHO ICTRP 2021. *Consolidation Pembrolizumab Following Chemoradiation in Patients With Inoperable/Unresectable Stage III NSCLC*: *NCT02343952 / HCRN LUN14-179*. Nasser Hanna, M.D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343952, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

746. WHO ICTRP 2021. *CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers*: *NCT03454451 / CPI-006-001*. Corvus Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

747. WHO ICTRP 2021. *DS-1062a in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung02)*: *NCT04526691 / KEYNOTE KN-B43;DS1062-A-U102*. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04526691, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

748. WHO ICTRP 2021. *Early prediction of immune checkpoint inhibitor treatment efficacy in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer*: *JPRN-jRCT1011200014*. Takeuchi Satoshi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1011200014, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

749. WHO ICTRP 2021. *Effects of Single Agent Niraparib and Niraparib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Participants*: *NCT03308942 /*

3000-02-001;213352. Tesaro, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03308942, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

750. WHO ICTRP 2021. *Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum Doublet Chemotherapy as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants With Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB (T3-4N2) Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-671/KEYNOTE-671)*: *NCT03425643 / 2017-001832-21;MK-3475-671;183970;3475-671*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425643, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

751. WHO ICTRP 2021. *Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Lenvatinib (E7080/MK-7902) vs. Docetaxel in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Progressive Disease (PD) After Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy (MK-7902-008/E7080-G000-316/LEAP-008)*: *NCT03976375 / MK-7902-008;LEAP-008;2018-003791-12;E7080-G000-316;195003;7902-008.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03976375, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

752. WHO ICTRP 2021. *Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) in Adults With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Treatment-naïve Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)(MK-7902-007/E7080-G000-314/LEAP-007)*: *NCT03829332 / MK-7902-007;E7080-G000-314;LEAP-007;2018-003794-98;194670;7902-007.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829332, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

753. WHO ICTRP 2021. *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)*: *NCT03473925 / MK-7123-034;7123-034*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03473925, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

754. WHO ICTRP 2021. *Efficacy and Safety Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Medically Inoperable Stage I or IIA Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-867/KEYNOTE-867)*: *NCT03924869 / MK-3475-867;2018-004320-11;KEYNOTE-867;194909;3475-867.* Merck

Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03924869, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

755. WHO ICTRP 2021. *Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) in Adults With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Treatment-naïve Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [MK-7902-007/E7080-G000-314/LEAP-007] - China Extension Study*: *NCT04676412 / MK-7902-007;E7080-G000-314;LEAP-007;2018-003794-98;7902-007 China Extension*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04676412, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

756. WHO ICTRP 2021. *Efficacy Comparison of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT04581824 / 213403*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04581824, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

757. WHO ICTRP 2021. *Enhancing ICI*: *JPRN-jRCTs031200109*. Kobayashi Kunihiko (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200109, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

758. WHO ICTRP 2021. *Feasibility Study on Expandion of MILs From NSCLC and SCLC Patients and Infusion With Pembrolizumab*: *NCT04677361 / 20-1031;TH-161*. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04677361, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

759. WHO ICTRP 2021. *Genetic Testing in Screening Patients With Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Cancer That Has Been or Will Be Removed by Surgery (The ALCHEMIST Screening Trial)*: *NCT02194738 / NCI-2014-01509;A151216;A151216;U10CA180821;U10CA180830;U10CA031946;NCI-2014-01509.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02194738, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

760. WHO ICTRP 2021. *Grapiprant (ARY-007) and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Post-PD-1/L1 NSCLC Adenocarcinoma*: *NCT03696212 / KEYNOTE-*

888;ARYS-002. Arrys Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03696212, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

761. WHO ICTRP 2021. *HX008 Plus Chemotherapy VS Pembrolizumab Plus Chemotherapy As the First-line Treatment in Participants With Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT04750083 / HX008-NSCLC-II/III-01*. Taizhou Hanzhong biomedical co. LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04750083, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

762. WHO ICTRP 2021. *Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer*: *NCT03050060 / NCI-2016-01816;9712;P30CA015704;RG3117000;9712*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

763. WHO ICTRP 2021. *IMMUNOTHERAPEUTIC TREATMENT WITH PEMBROLIZUMAB (ANTIBODY) IN PATIENTS WITH EARLY STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER*: *PER-019-17 / NCT02504372;2015-000575-27*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=PER-019-17, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

764. WHO ICTRP 2021. *KEAPSAKE: A Study of Telaglenastat (CB-839) With Standard-of-Care Chemoimmunotherapy in 1L KEAP1/NRF2-Mutated, Nonsquamous NSCLC*: *NCT04265534 / CX-839-014*. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04265534, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

765. WHO ICTRP 2021. *KEYMAKER-U01 Umbrella Master Study: Studies of Investigational Agents With Either Pembrolizumab (MK-3475) Alone or With Pembrolizumab PLUS Chemotherapy in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-U01/KEYMAKER-U01)*: *NCT04165798 / MK-3475-U01;KEYMAKER-U01;3475-U01*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165798, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

766. WHO ICTRP 2021. *LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis*: *NCT04187872 / OCR26353;IRB201902411*. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

767. WHO ICTRP 2021. *Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors*: *NCT03637803 / Keynote MK3475-823;MRx0518-I-002*. 4D pharma plc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

768. WHO ICTRP 2021. *LMB-100 Followed by Pembrolizumab in the Treatment of Adults With Mesothelin-Expressing Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT04027946 / 19-C-0127;190127*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04027946, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

769. WHO ICTRP 2021. *Maintenance Chemotherapy With or Without Local Consolidative Therapy in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT03137771 / NCI-2016-00849;NRG-LU002;NRG-LU002;U10CA180868;NRG-LU002*. NRG Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03137771, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

770. WHO ICTRP 2021. *Niraparib Ph 3 - 1L Maintenance Non-Small Cell Lung Cancer with Niraparib in combination with pembrolizumab Simplified Title for public to understand*: *EUCTR2020-002202-20-DE / 213400;2020-002202-20-GB*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002202-20-DE, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

771. WHO ICTRP 2021. *NT-I7 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors*: *NCT04332653 / NIT-110 (PNA60)*. NeoImmuneTech (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04332653, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

772. WHO ICTRP 2021. *Optimal Sequencing of Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in First-Line NSCLC*: *NCT02591615 / AFT-09*. Alliance Foundation Trials, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591615, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

773. WHO ICTRP 2021. *Oral Decitabine and Tetrahydrouridine as Epigenetic Priming for, Pembrolizumab-Mediated Immune Checkpoint Blockade in Patients With Inoperable, or Unresectable Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers and Esophageal Carcinomas*: *NCT03233724 / 17-C-0140;170140*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03233724, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

774. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab + CVA21 in Advanced NSCLC*: *NCT02824965 / ONJ2015-001*. Olivia Newton-John Cancer Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824965, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

775. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab + Imprime PGG for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on First-Line Therapy: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-017*: *NCT03003468 / BTCRC-LUN15-017*. Lawrence Feldman, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03003468, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

776. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab Alone versUs pembrolizumab-chemotherapy in first LInE NSCLC*: *NL8896*. None (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NL8896, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

777. WHO ICTRP 2021. *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*: *JPRN-UMIN000030955*. Department of allergy and respiratory medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030955, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

778. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy for Resectable Stage IA3 to IIA Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*: *NCT04638582 / MK3475-A74*. McGill University Health Centre/Research Institute of the McGill University Health Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04638582, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

779. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab Every 12 Weeks Versus Every 3 Weeks in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT04032418 / NCI-2019-04326;i 82319;P30CA016056;i 82319*. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04032418, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

780. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab for Metastatic NSCLC Patients Expressing PD-L1 Who Have Their Own PDX*: *NCT03134456 / 2017-02-004*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03134456, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

781. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Targetable Genetic Alterations, Previously Treated With Appropriate Targeted Agents, With Progressive Disease*: *NCT03242915 / HUM00129169;UMCC 2017.057*. University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03242915, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

782. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab in Elderly Patients With Advanced Lung Cancer*: *NCT03293680 / GECP 16/06_PEBEL*. Spanish Lung Cancer Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293680, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

783. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and a Performance Status 2*: *NCT02733159 / 2015-002241-55;ISRCTN10047797;RG_14-172*. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733159, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

784. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab in Preventing Lung Cancer in Patients With Stage I-II Non-Small Cell Lung Cancer or High-Risk Pulmonary Nodules, the IMPRINT-Lung Study*: *NCT03634241 / NCI-2018-01588;2018-0366;2018-0366*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03634241, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

785. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms*: *NCT02595866 / NCI-2015-01906;s16-*

01365;CITN-12;CITN-12;P30CA015704;U01CA154967;NCI-2015-01906. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595866, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

786. WHO ICTRP 2021. *PEmbRolizumab verSus chEmotherapy and pEmbrolizumab in Non-small-cell Lung Cancers (NSCLC) With PDL1 = 50 %*: *NCT04547504 / GFPC 01-2020;29BRC20.0159_GFPC01-2020*. University Hospital, Brest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04547504, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

787. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab With Nab-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT02733250 / CE15.274*. Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733250, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

788. WHO ICTRP 2021. *Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC*: *EUCTR2017-001841-28-DK / MK-3475-654(INCB24360-305);654;305;2017-001841-28-GB*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-DK, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

789. WHO ICTRP 2021. *Phase 2 Trial of MRTX849 Plus Pembrolizumab for NSCLC With KRAS G12C Mutation KRYSTAL-7*: *NCT04613596 / 849-007*. Mirati Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04613596, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

790. WHO ICTRP 2021. *Phase II study of necitumumab and pembrolizumab in patients with PD-L1 high-expressing non-small-cell lung cancer*: *JPRN-jRCT2031200248*. Horiike Atsushi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200248, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

791. WHO ICTRP 2021. *Phase II Study of Pembrolizumab With Single Agent Chemotherapy in Elderly Patients With Advanced NSCLC*: *NCT04754815 / HFHS 21-01*. Shirish Gadgeel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04754815, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

792. WHO ICTRP 2021. *Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel*: *NCT02684461 / LCCC 1516*. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684461, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

793. WHO ICTRP 2021. *Phase III study of Pembrolizumab versus Pembrolizumab plus Carboplatin plus Pemetrexed for non-Sq NSCLC with PD-L1 50% or more*: *JPRN-jRCTs031200078*. Kogure Yoshihito (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200078, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

794. WHO ICTRP 2021. *Pilot Immunotherapy Study With Autologous T-cells Specific for NY-ESO-1/ LAGE-1a-positive Advanced NSCLC Either Alone or in Combination With Pembrolizumab*: *NCT03709706 / 208471*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03709706, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

795. WHO ICTRP 2021. *Placebo-controlled Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo and Pembrolizumab as Maintenance Therapy*: *NCT04475939 / 213400*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04475939, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

796. WHO ICTRP 2021. *QUILT 2.023: A Study of N-803 in Combination With Current Standard of Care vs Standard of Care as First-Line Treatment for Patients With Stage 3 or 4 NSCLC*: *NCT03520686 / QUILT2.023*. ImmunityBio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03520686, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

797. WHO ICTRP 2021. *QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors*: *NCT03228667 / CA-ALT-803-02-17*. Altor BioScience (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

798. WHO ICTRP 2021. *Re-challenge Pembrolizumab Study as a Second or Further Line in Patients With Advanced NSCLC*: *NCT03526887 / GECP 17/02_REPLAY*. Spanish Lung Cancer Group (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03526887, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

799. WHO ICTRP 2021. *Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment*: *NCT04256707 / KCP-330-027*. Karyopharm Therapeutics Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04256707, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

800. WHO ICTRP 2021. *Safety and Efficacy of Capmatinib (INC280) Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in NSCLC With PD-L1â?¥ 50%*: *CTRI/2020/01/023016 / 2019-002660-27;CINC280I12201 Amended Protocol V 01(Clean) dated 05-Nov-2019;NCT04139317*. Novartis Healthcare Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/01/023016, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

801. WHO ICTRP 2021. *Safety and Efficacy Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-7902-006/E7080-G000-315/LEAP-006)*: *NCT03829319 / 2018-003824-35;MK-7902-006;E7080-G000-315;LEAP-006;194658;7902-006*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829319, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

802. WHO ICTRP 2021. *Safety and Efficacy Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-7902-006/E7080-G000-315/LEAP-006)-China Extension Study*: *NCT04716933 / 2018-003824-35;MK-7902-006;E7080-G000-315;LEAP-006;7902-006 China Extension*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04716933, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

803. WHO ICTRP 2021. *Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients*: *NCT02376699 / PN 863;SGNS40-001*. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376699, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

804. WHO ICTRP 2021. *Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC*: *NCT04140526 / R44CA250824-01;ONC-392-001*. OncoC4, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

805. WHO ICTRP 2021. *SAR408701 in Combination With Pembrolizumab and Pembrolizumab Alone in Patients With Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSQ NSCLC)*: *NCT04524689 / U1111-1233-9798;ACT16146*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04524689, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

806. WHO ICTRP 2021. *SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC*: *NCT03004183 / Pro00015649*. Jenny C. Chang, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004183, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

807. WHO ICTRP 2021. *Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies*: *NCT02419495 / NCI-2015-00693;2014-0640;2014-0640*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

808. WHO ICTRP 2021. *Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT04007744 / NCI-2019-04098;MC1718;P30CA015083;MC1718*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007744, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

809. WHO ICTRP 2021. *Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03621982 / 2019-003132-23;ADCT-301-103*. ADC Therapeutics S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

810. WHO ICTRP 2021. *Study of an Immunotherapeutic, DPX-Survivac, in Combination With Low Dose Cyclophosphamide & Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced & Recurrent Solid Tumors*: *NCT03836352 / Keynote 903;P1719-SUR-Z11*. ImmunoVaccine Technologies, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836352, abgerufen am:

03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

811. WHO ICTRP 2021. *Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors*: *NCT03645928 / 2018-001608-12;IOV-COM-202*. Iovance Biotherapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03645928, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

812. WHO ICTRP 2021. *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*: *NCT03631199 / 2018-001547-32;CACZ885U2301*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631199, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

813. WHO ICTRP 2021. *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 (CANOPY 1)*: *LBCTR2019070214 / NCT03631199*. Novartis Pharma Services Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2019070214, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

814. WHO ICTRP 2021. *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*: *PER-015-19 / NCT03631199;2018-001547-32*. NOVARTIS BIOSCIENSES PERU S.A., (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=PER-015-19, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

815. WHO ICTRP 2021. *Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist)*: *NCT04198766 / MK3475 KEYNOTE A99;Ph 1 INBRX-106*. Inhibrx, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

816. WHO ICTRP 2021. *Study of Molecular Response Adaptive Immuno-Chemotherapy in Patients With NSCLC*: *NCT04093167 / CRI-CCTG-002;BR36*. Canadian Cancer Trials Group

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04093167, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

817. WHO ICTRP 2021. *Study of Pegilodecakin (LY3500518) With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone First-line Tx in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*: *NCT03382899 / J1L-AM-JZGC;AM0010-201;17160.* Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03382899, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

818. WHO ICTRP 2021. *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)*: *NCT01840579 / 132249;3475-011*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01840579, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

819. WHO ICTRP 2021. *Study of Pembrolizumab With Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab With or Without Olaparib in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-7339-012/KEYLYNK-012)*: *NCT04380636 / 2019-003237-41;MK-7339-012;KEYLYNK-012;205352;7339-012*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04380636, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

820. WHO ICTRP 2021. *Study of Pembrolizumab With Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in First-line (1L) Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-7339-006, KEYLYNK-006)*: *NCT03976323 / MK-7339-006;2018-004720-11;KEYLYNK-006;194895;7339-006.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03976323, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

821. WHO ICTRP 2021. *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)*: *NCT03515837 / MK-3475-789;2017-004188-11;184019;3475-789.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515837, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

822. WHO ICTRP 2021. *Study of Quavonlimab (MK-1308) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Solid Tumors (MK-1308-001)*: *NCT03179436 / MK-1308-001;173820;2019-003703-35;1308-001*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179436, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

823. WHO ICTRP 2021. *Study to Test the Safety and How Radium-223 Dichloride an Alpha Particle-emitting Radioactive Agent Works in Combination With Pembrolizumab an Immune Checkpoint Inhibitor in Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer With Bone Metastases*: *NCT03996473 / 2018-003704-39;19781*. Bayer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03996473, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

824. WHO ICTRP 2021. *Substudy 1: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy When Used With Investigational Agents in Treatment-naïve Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-01A/KEYNOTE-01A)*: *NCT04165070 / MK-3475-01A;KEYNOTE-01A;2020-001626-56;3475-01A*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165070, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

825. WHO ICTRP 2021. *Substudy 2: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) When Used With Investigational Agents in Treatment-naïve Participants With Anti-programmed Cell Death Receptor Ligand 1 (PD-L1) Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-01B/KEYNOTE-01B)*: *NCT04165083 / MK-3475-01B;KEYNOTE-01B;2020-001627-14;3475-01B.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165083, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

826. WHO ICTRP 2021. *Substudy 3: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) When Used With Investigational Agents in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), Previously Treated With Anti-programmed Cell Death Receptor Ligand 1 (PD-L1) Therapy (MK-3475-01C/KEYNOTE-01C)*: *NCT04165096 / MK-3475-01C;KEYNOTE-01C;2020-001629-29;3475-01C.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165096, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

827. WHO ICTRP 2021. *Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With NSCLC After First Line Platinum Doublet Chemotherapy*: *NCT02705820 / 3475-449.* Bank of Cyprus Oncology Centre (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02705820, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

828. WHO ICTRP 2021. *Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations*: *NCT02949843 / NCI-2016-01589;CCCWFU 62716;P30CA012197;IRB00041150*. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949843, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

829. WHO ICTRP 2021. *TATE and Pembrolizumab (MK3475) in mCRC and NSCLC*: *NCT04701476 / KEYNOTE-A91;LT-007*. Teclison Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04701476, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

830. WHO ICTRP 2021. *Testing IMM60 in combination with pembrolizumab in melanoma and non-small cell lung cancer*: *ISRCTN80472712 / 2020-001351-41;Nil known;CPMS 46501, IRAS 286317*. University of Oxford (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN80472712, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

831. WHO ICTRP 2021. *Testing the Addition of a Type of Drug Called Immunotherapy to the Usual Chemotherapy Treatment for Non-small Cell Lung Cancer, ALCHEMIST Chemo-IO Study*: *NCT04267848 / NCI-2020-00751;A081801;A081801;U10CA180821;NCI-2020-00751*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04267848, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

832. WHO ICTRP 2021. *Testing the Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) With or Without the Usual Chemotherapy Treatment for Patients 70 Years of Age and Older With Advanced Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT04533451 / NCI-2020-00544;UG1CA189823;A171901*. Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04533451, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

833. WHO ICTRP 2021. *Testing the Timing of Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy as First Line Treatment and Maintenance in Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT03793179 / NCI-2018-03695;EA5163;EA5163;U10CA180820;NCI-2018-03695*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03793179, abgerufen am:

03.06.2021.
Ausschlussgrund: A3 - Vergleichstherapie.

834. WHO ICTRP 2021. *The Study of NC318 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT04699123 / 2P50CA196530-06;2000028206*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04699123, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

835. WHO ICTRP 2021. *This is a phase III study of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab in previously untreated locally advanced or metastatic non-squamous and squamous NSCLC subjects*: *CTRI/2019/06/019509 / CACZ885U2301, Version:00, dated: 02-Aug-2018;CACZ885U2301, Version:1.0, dated: 12-Dec-2018;NCT03631199*. Novartis Healthcare Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/06/019509, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

836. WHO ICTRP 2021. *This Study Will Evaluate the Effect of Canakinumab or Pembrolizumab Given as Monotherapy or in Combination as Neo-adjuvant Treatment for Subjects With Early Stages NSCLC*: *NCT03968419 / 2018-004813-42;CACZ885V2201C*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03968419, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

837. WHO ICTRP 2021. *Trametinib and Pembrolizumab in Treating Patients With Recurrent Non-small Cell Lung Cancer That Is Metastatic, Unresectable, or Locally Advanced*: *NCT03225664 / NCI-2018-01107;2017-0226;P30CA016672;R01CA155196;2017-0226*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03225664, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

838. WHO ICTRP 2021. *Vactosertib in Combination With Pembrolizumab for PD-L1 Positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Subjects*: *NCT04515979 / MK3475 B37;MP-VAC-205*. MedPacto, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04515979, abgerufen am: 03.06.2021.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

839. WHO ICTRP 2021. *Vibostolimab (+) Pembrolizumab Coformulation (MK-7684A) or Vibostolimab (+) Pembrolizumab Plus Docetaxel Versus Docetaxel for Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Progressive Disease After Platinum Doublet Chemotherapy

and Immunotherapy (MK-7684A-002): *NCT04725188 / MK-7684A-002;2020-004034-38;7684A-002*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04725188, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

840. WHO ICTRP 2021. *Vibostolimab (MK-7684) With Pembrolizumab as a Coformulation (MK-7684A) Versus Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy for Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1) Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-7684A-003)*: *NCT04738487 / MK-7684A-003;2020-004049-35;7684A-003*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04738487, abgerufen am: 03.06.2021.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-239 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 4-239 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-239 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R2810-ONC-1624

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Fragestellung: Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Cemiplimab in der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom *(non-small cell lung cancer, NSCLC*) mit einer PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen, ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen, die für eine kurative Operation oder definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen. Primäres Ziel: Bewertung des Gesamtüberlebens (*overall survival, OS*) und des progressionsfreien Überlebens (*progression-free survival, PFS*) unter Cemiplimab im Vergleich mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie (CTx). Die Endpunktbeurteilung erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Review-Komitee (*Independent Review Committee*, IRC) anhand der Version 1.1 der Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)-Kriterien. Sekundäres Hauptziel: • Bewertung der objektiven Ansprechrate (objective response rate, ORR) unter Cemiplimab im Vergleich mit der CTx durch ein verblindetes IRC anhand der RECIST 1.1-Kriterien Weitere sekundäre Ziele: • Bewertung der Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR) unter Cemiplimab im Vergleich mit der CTx • Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Cemiplimab im Vergleich mit der CTx anhand der EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 Fragebögen • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit unter Cemiplimab im Vergleich mit der CTx

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erste Hypothese: Die Cemiplimab-Monotherapie ist der CTx in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC hinsichtlich einer Verbesserung des OS überlegen. Zweite Hypothese: Die Cemiplimab-Monotherapie ist der CTx in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC hinsichtlich einer Verbesserung des PFS überlegen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, globale, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie, Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	Insgesamt wurden 8 Amendments zum Original-Studienprotokoll vom 01.11.2016 vorgenommen, von denen die ersten drei jedoch bereits vor Studienbeginn verabschiedet wurden. Entsprechend gab es fünf Amendments nach Studienbeginn mit relevanten Änderungen der Methodik: Amendment 4 (17.07.2017): • Ergänzung sekundärer Ziele: Beurteilung der Immunogenität (ADA/NAbs) gegenüber Cemiplimab und Beziehung zu Wirkstoffkonzentrationen, Wirksamkeit und Sicherheit; Durchführung von Expositionsanalysen hinsichtlich Auswirkungen auf Wirksamkeit, Sicherheit und relevante explorative Biomarker • Ergänzung explorativer Ziele: Bewertung pharmakodynamischer Veränderungen möglicher Serum-Biomarker; Durchführung pharmakokinetischer / pharmakodynamischer Analysen zu explorativen Biomarkern • Ergänzung eines Ausschlusskriteriums: Vorbehandlung mit Idelalisib • Ergänzung eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse (*adverse event of special interest*, AESI): Immunreaktionen *(immune-related AE*, irAE) jeglichen Grades bei mit Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor vorbehandelten Patienten Amendment 5 (06.09.2017): • Ergänzung eines verpflichtenden 12-Kanal-Elektrokardiogramms vor einer Blutentnahme • Ergänzung der Möglichkeit zur Messung des Kohlenstoffdioxid-Partialdruckes an Stelle des Bicarbonats

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 6 (22.08.2018): • Erhöhung der Patientenzahl von 300 auf 700 zur Berücksichtigung einer möglicherweise geringeren Effektgröße angesichts der Erfahrungen aus der Studie KEYNOTE-42 • Ergänzung eines möglichen Cross-Overs zu Cemiplimab nach beginnender Krankheitsprogression unter CTx • Ergänzung der Option zur Fortführung von Cemiplimab unter Hinzunahme von vier Zyklen einer Histologie-spezifischen CTx nach beginnender Krankheitsprogression unter Cemiplimab-Monotherapie; Streichen der Option, Cemiplimab-Monotherapie bis zur weiteren Krankheitsprogression fortzuführen Amendment 7 (28.05.2019): • Änderung des OS vom sekundären zum primären Ziel und Endpunkt zur Unterstützung des Zulassungsantrags • Ergänzung einer Zwischenanalyse des OS, basierend auf der Lan-DeMets O'Brien-Fleming Alpha Spending Function Amendment 8 (23.10.2019): • Ergänzung von vier zusätzlichen Zeitpunkten für Zwischenanalysen und Aktualisierung der Alpha Spending Function
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschluss-kriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien:
		• Männer und Frauen im Alter ab 18 Jahren
		• Patienten mit histologisch oder zytologisch dokumentiertem plattenepithelialen oder nicht-plattenepithelialen NSCLC mit Stadium IIIB oder IIIC, die für eine definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen, oder mit Stadium IV, die keine systemische Vortherapie des rezidivierenden oder metastasierten NSCLC erhalten hatten
		  ○ Patienten mit adjuvanter oder neoadjuvanter platinbasierter Kombinationschemotherapie (nach Operation und/oder Strahlentherapie), die eine rezidivierende oder metastasierte Erkrankung mindestens 6 Monate nach Therapieende entwickelten, sind für die Studienteilnahme geeignet
		• Archiviertes oder neu gewonnenes Formalin-fixiertes Tumorgewebe aus einer metastasierten / rezidivierenden Region, die zuvor nicht bestrahlt wurde
		  ○ Die Gewebeprobe kann aus dem Primärtumor gewonnen werden, sofern er noch existiert und eine andere metastasierte Region nicht zugänglich ist (z. B. das Gehirn), nicht genutzt werden kann (z. B. Knochen), oder wenn eine Biopsie den Patienten einem unangemessenen Risiko aussetzen würde
		  ○ Eine archivierte Biopsie darf nur genutzt werden, wenn sie jünger als 5 Monate ist

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Tumorzellen mit einer immunhistochemisch im Zentrallabor bestimmten PD-L1-Expression ≥ 50 %
		• Mindestens eine messbare Läsion im Computertomogramm oder Magnetresonanztomogramm nach den RECIST 1.1-Kriterien. Zielläsionen dürfen in einer zuvor bestrahlten Region lokalisiert sein, vorausgesetzt, in dieser Region ist eine Krankheitsprogression (radiologisch) dokumentiert
		• ECOG-Performance Status von ≤ 1
		• Lebenserwartung mindestens 3 Monate
		• Ausreichende Organ- und Knochenmarkfunktion, definiert als:
		  ○ Hämoglobin ≥ 9,0 g/dl
		  ○ Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1,5 x 10^9/l
		  ○ Thrombozytenzahl ≥ 100.000/mm^3
		  ○ Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) > 30 ml/min/1,73m^2
		  ○ Gesamt-Bilirubinwert ≤ 1,5 x obere Normgrenze (*Upper limit of normal*, ULN) (bei Lebermetastasen ≤ 3 x ULN), mit Ausnahme von Patienten mit diagnostiziertem und klinisch bestätigtem Gilbert-Syndrom
		  ○ Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 3 x ULN (oder ≤ 5,0 x ULN bei Lebermetastasen)
		  ○ Alkalische Phosphatase ≤ 2,5 x ULN (oder ≤ 5,0 x ULN bei Leber- oder Knochenmetastasen)
		  ○ Nicht-Erfüllen des Hy's Gesetzes (ALT > 3 x ULN und Bilirubin > 2 x ULN)
		• Willens und in der Lage, Studienvisiten einzuhalten und studienbezogene Prozeduren zu befolgen
		• Unterzeichnung der Einwilligungserklärung
		• Fähigkeit, die studienspezifischen Fragebögen zu verstehen und auszufüllen
		
		<u>Ausschlusskriterien:</u>
		• Patienten, die nie geraucht haben, definiert als ≤ 100 Zigaretten im Leben
		• Aktive oder unbehandelte Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression. Patienten sind geeignet, sofern die Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS) angemessen behandelt sind und die Patienten mindestens zwei Wochen vor der Randomisierung neurologisch den Ausgangszustand erreichten (ausgenommen mit der ZNS-Behandlung zusammenhängende, noch vorhandene Zeichen oder Symptome). Die Behandlung mit (immunsuppressiven Dosen von) Kortikosteroiden muss beendet sein
		• Patienten, deren Tumore durch ein Zentrallabor positiv auf EGFR-Mutationen, ALK-Translokationen und ROS1-Fusionen getestet wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Enzephalitis, Meningitis oder unkontrollierte Krampfanfälle im Jahr vor der Randomisierung
		• Interstitielle Lungenerkrankung in der Vorgeschichte (z. B. idiopathische Lungenfibrose, organisierende Pneumonie) oder aktive, nicht-infektiöse Pneumonitis, die mit immunsuppressiven Glukokortikoiden behandelt werden mussten. Eine Strahlenpneumonitis in der Vorgeschichte in der bestrahlten Region ist zulässig, sofern die Pneumonitis mindestens 6 Monate vor der Randomisierung abgeklungen war.
		• Patienten mit aktiver, bekannter oder vermuteter Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie in den vergangenen zwei Jahren erforderte. Patienten mit Vitiligo, Typ-I-Diabetes mellitus und Hypothyreoidismus (einschließlich Hypothyreoidismus aufgrund einer Autoimmunthyreoiditis), die nur eine Hormonersatztherapie erfordern, können randomisiert werden.
		• Patienten, deren Zustand eine Kortikosteroidtherapie (> 10 mg Prednison / Tag oder Äquivalent) innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung erforderlich machen. Physiologische Ersatz-dosierungen sind erlaubt, auch wenn sie > 10 mg Prednison / Tag oder Äquivalent betragen, sofern sie nicht zur Immunsuppression verabreicht werden. Inhalative oder topische Steroide sind erlaubt, sofern sie nicht zur Behandlung einer Autoimmunerkrankung verabreicht werden.
		• Andere progrediente oder behandlungsbedürftige Malignität mit Ausnahme eines nicht-melanotischen Hautkrebses, der einer potenziell kurativen Therapie unterzogen wurde, eines Zervixkarzinoms in situ oder eines anderen behandelten Tumors, und der Patient wird als seit mindestens zwei Jahren vor Randomisierung als in kompletter Remission befindlich erachtet und es wird angenommen, dass keine weitere Therapie im Studienverlauf benötigt wird.
		• Unkontrollierte Infektion mit Hepatitis B oder C oder dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder diagnostizierte Immunschwäche
		  ○ Patienten mit Hepatitis-B (HepBsAg+) deren Infektion unter Kontrolle ist (Hepatitis-B-Virus DNA PCR im Serum unterhalb der Nachweisgrenze UND unter antiviraler Hepatitis-B-Therapie) sind zugelassen.
		  ○ Patienten mit Hepatitis-C (HCV Ab+) deren Infektion unter Kontrolle ist (nicht nachweisbare HCV RNA mittels PCR entweder spontan oder nach erfolgreicher anti-HCV-Therapie) sind zugelassen.
		  ○ Patienten mit kontrollierter HIV-Infektion (nicht nachweisbare Viruslast und CD4-Zellen über 350 entweder spontan oder unter einer stabilen antiviralen Therapie) sind zugelassen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktive Infektion mit Bedarf an systemischer Therapie innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung • Vortherapie mit Anti-PD-1- oder Anti-PD-L1-Wirkstoff. Vortherapie mit anderen Immunmodulatoren oder Impfstoffen, z. B. mit dem anti-zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen 4 (CTLA-4), ist zulässig, aber die letzte Verabreichung eines solchen Antikörpers muss mindestens 3 Monate vor der ersten Dosis der Studienmedikation liegen. • Behandlungsbedingte Immunreaktionen auf Immunmodulatoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf monoklonale Antikörper gegen PD1/PD-L1 und CTLA4 sowie Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitoren), die spätestens 3 Monate vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation (Baseline) noch nicht abgeklungen waren. Patienten werden von der Behandlung mit Cemiplimab ausgeschlossen, wenn sie Immunreaktionen im Zusammenhang mit einer vorherigen Behandlung mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor entwickelten, deren Schweregrad 3 oder 4 war und / oder die ein Absetzten des Wirkstoffs erforderten, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens. • Erhalt eines Prüfpräparates innerhalb von 30 Tagen vor Screening oder innerhalb von fünf Halbwertszeiten des Prüfpräparates (je nachdem, welche Zeitspanne länger dauert) • Erhalt eines Lebendimpfstoffs innerhalb von 30 Tagen vor der geplanten ersten Verabreichung der Studienmedikation • Größere Operation oder schwere traumatische Verletzung innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis • Dokumentierte allergische oder akute Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Antikörperbehandlungen • Bekannte psychiatrische Erkrankung oder Erkrankung aufgrund Drogenmissbrauchs, die die Beachtung der mit der Studienteilnahme verbundenen Anforderungen beeinträchtigen könnten, einschließlich aktuellem Konsum illegaler Drogen • Schwangere oder stillende Frauen • Frauen im gebärfähigen Alter oder Männer, die nicht willens sind, eine hochwirksame Kontrazeption vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation, während der Studie und über mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis anzuwenden • Patienten, die aufgrund einer richterlichen oder behördlichen Anordnung in eine Einrichtung eingewiesen wurden • Vortherapie mit Idelalisib • Mitglieder des Studienteams und / oder deren enge Familienangehörige, sofern vom Sponsor nicht zuvor genehmigt • Organtransplanierte Patienten • Aktive oder latente Tuberkulose

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Die Studie wird an 138 Zentren in 24 Ländern weltweit durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Cemiplimab-Arm:</u> 350 mg intravenös (i.v.), Infusionen über 30 Minuten (± 10), 36 Zyklen à 21 Tage, Infusionen jeweils an Tag 1 <u>CTx-Arm:</u> Vier bis sechs Zyklen à 21 Tage mit i.v. Infusionen jeweils an Tag 1: Pemetrexed 500 mg/m^2 plus Carboplatin 5 oder 6 mg/ml/min (abhängig von der Fläche unter der Kurve (*area under the curve*, AUC)) oder Pemetrexed 500 mg/m^2 plus Cisplatin 75 mg/m^2 oder Paclitaxel 200 mg/m^2 plus Cisplatin 75 mg/m^2 oder Paclitaxel 200 mg/m^2 plus Carboplatin 5 oder 6 mg/ml/min (abhängig von AUC) Alternativ Vier bis sechs Zyklen à 21 Tage mit i.v. Infusionen jeweils an Tag 1 (Gemcitabin zusätzlich an Tag 8): Gemcitabin 1.250 mg/m^2 plus Cisplatin 100 mg/m^2 oder Gemcitabin 1.250 mg/m^2 plus Carboplatin 5 oder 6 mg/ml/min (abhängig von AUC)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfach-beobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungs-instrumenten	<u>Primäre Zielkriterien:</u> • OS und PFS nach Bewertung durch ein verblindetes unabhängiges Review-Komitee anhand der RECIST 1.1-Kriterien. OS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 01.03.2020 wurden zum letzten bekannten Kontaktdatum zensiert. PFS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmalig dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches der beiden Ereignisse früher eintrat. Zur Zensierung von Patienten wurde folgendes Procedere beschlossen: ○ Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod im Studienverlauf wurden zum letzten Untersuchungszeitpunkt zensiert, zu dem eine Tumorbeurteilung vorlag.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Tumorbewertung vor oder zu Beginn der antineoplastischen Folgetherapie zensiert. ○ Patienten, die ihre Einwilligungserklärung vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation zurückzogen und für die demzufolge keine Tumorbewertung nach Baseline vorlag, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert. ○ Patienten ohne verfügbare Tumorbewertung nach Randomisierung, die noch lebten, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • ORR nach Bewertung durch ein verblindetes unabhängiges Review-Komitee anhand der RECIST 1.1-Kriterien. ORR wurde definiert als Anteil der Patienten mit CR oder PR. Sie wurde erfasst vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Zeitpunkt des Behandlungsbeginns einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst auftrat. • DOR nach Bewertung durch ein verblindetes unabhängiges Review-Komitee anhand der RECIST 1.1-Kriterien. DOR wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem initialen Therapieansprechen (CR oder PR) und dem Beginn der Krankheitsprogression (anhand der RECIST 1.1-Kriterien) oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Patienten ohne Krankheitsprogression im Studienverlauf wurden zum letzten Zeitpunkt einer auswertbaren Tumorbewertung zensiert. Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie wurden zum letzten Zeitpunkt einer auswertbaren Tumorbewertung vor oder zu Beginn der antineoplastischen Folgetherapie zensiert. • Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) Der EORTC QLQ-C30 wurde als generischer Fragebogen mit 30 Items zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Krebspatienten entwickelt. Er umfasst drei Symptomskalen, sechs Einzelfragen, fünf Funktionsskalen und eine Frage zum globalen Gesundheitsstatus / Lebensqualität. Der EORTC QLQ-LC13 ist ein Fragebogen zur Beurteilung von Lungenkrebssymptomen und Nebenwirkungen einer konventionellen Chemo- und Strahlentherapie. Er beinhaltet 13 Fragen, mit denen der Patient seine Symptome und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		behandlungsbedingten Probleme während der vergangenen Woche bewertet. Beide Fragebögen wurden zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus erhoben. • Nebenwirkungen Sicherheit und Verträglichkeit von Cemiplimab und der CTx wurden kontinuierlich im Studienverlauf erfasst. • Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Auf Empfehlung der Zulassungsbehörden Änderung des OS vom sekundären zum primären Ziel und Endpunkt zur Unterstützung des Zulassungsantrags (gemäß Amendment 7 vom 28.05.2019).
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde auf 700 Patienten festgelegt. Dabei wurde eine Abbruchrate von 10 % pro Jahr berücksichtigt. Die Fallzahlbestimmung für OS und PFS erfolgte anhand der EAST-Software v6.0. Das zweiseitige Alpha von 0,05 wird zunächst zwischen den Analysen von OS und PFS aufgeteilt. Dabei werden 0,04 für die OS-Analyse und 0,01 für die PFS-Analyse verwendet. Das dem PFS zugewiesene Alpha (0,01) muss dem OS neu zugeordnet werden, wenn der PFS-Test positiv ausfällt. Das dem OS zugewiesene Alpha (0,04) muss dem PFS neu zugeordnet werden, wenn der OS-Test positiv ausfällt. Der Sponsor geht ohne Crossover-Effekt für nur mit CTx behandelte Patienten von einem medianen OS von 13 Monaten und einer nicht-proportionalen HR zwischen Cemiplimab und CTx aus, mit einer HR von 1,05 für die ersten 6 Monate und einer HR von 0,58 nach 6 Monaten. Der Sponsor geht für nur mit CTx behandelte Patienten von einem medianen PFS von 6,4 Monaten und einer HR zwischen Cemiplimab und CTx von 1,3 für die ersten 3 Monate und einer HR von 0,5 nach 3 Monaten aus. Mit fünf geplanten Zwischenanalysen anhand der Lan-DeMets O'Brien-Fleming „Alpha Spending Function" und mit 476 Todesfällen zur finalen Analyse des OS, besitzt die Studie eine Power von etwa 86 % für den Nachweis eines signifikanten OS-Effekts auf dem zweiseitigen Alphaniveau von 0,04 und eine Power von etwa 88 % für den Nachweis eines signifikanten OS-Effekts auf dem zweiseitigen Alphaniveau von 0,05. Mit 525 PFS-Ereignissen besitzt die Studie eine Power von etwa 76 % zum Nachweis eines signifikanten PFS-Effekts auf dem zweiseitigen Alpha-niveau von 0,01 und eine Power von etwa 90 % für den Nachweis eines signifikanten PFS-Effekts auf dem zweiseitigen Alphaniveau von 0,05.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für den primären Endpunkt OS waren fünf Zwischenanalysen geplant: • Zwischenanalyse 1 (nur OS) nach etwa 1/3 der OS-Ereignisse (etwa 159 Todesfälle) • Zwischenanalyse 2 (nur OS) nach etwa 50 % der OS-Ereignisse (etwa 238 Todesfälle) • Zwischenanalyse 3 (nur OS) nach etwa 60 % der OS-Ereignisse (etwa 286 Todesfälle) • Zwischenanalyse 4 (finale Analyse für PFS, Zwischenanalyse für OS) nach etwa 525 PFS-Ereignissen und etwa 308 Todesfällen (etwa 64,7 % OS-Ereignisse) • Zwischenanalyse 5 (nur OS) nach etwa 75 % der OS-Ereignisse (etwa 357 Todesfälle) Der primäre Endpunkt für OS wurde zum Zeitpunkt der zweiten geplanten Zwischenanalyse erreicht. Nach Überprüfung der Daten durch ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (*Independent Data Monitoring Committee*, IDMC) wurde die Datenbank am 14.04.2020 geschlossen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral mit Hilfe eines interaktiven webbasierten Dialogsystems (*Interactive Web Response System*, IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten, die die Studieneinschlusskriterien erfüllten, wurden im Verhältnis 1:1 einem der beiden Studienarme (Cemiplimab-Monotherapie oder CTx) zugeteilt. Die Randomisierung wurde nach Histologie (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel) und geografischer Region (Europa, Asien oder Rest der Welt) 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	Die Behandlungsfolge war weder für den Patienten noch für das Studienpersonal vorhersehbar, da Randomisierungsnummer und zugehörige Studienmedikation vom Prüfarzt über das IWRS beantragt wurden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patienten zu einem der beiden Studienarme erfolgte zentral über die vom IWRS übermittelte Behandlung. Die Wahl der Chemotherapie aus den Optionen für den CTx-Arm lag im Ermessen des Prüfarztes und wurde für jeden Patienten vor der Randomisierung entschieden und dokumentiert.
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?	Es handelt sich um eine offene Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• Die primären Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS wurden mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Histologie (Nicht-Plattenepithel versus Plattenepithel), berechnet. Hazard Ratio (HR) und zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurden mittels Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status, mit der Behandlung als Kovariate, ermittelt. Die mediane Überlebenszeit und die mediane Progressionsfreiheit wurden unter Verwendung des Kaplan-Meier-Schätzers für die beiden Behandlungsarme berechnet und mit den zugehörigen 95 %-KI dargestellt. • Die Analyse des sekundären Hauptwirksamkeitsendpunkts ORR beruhte auf exakten Clopper-Pearson-KI für jeden Studienarm. Odds Ratio (OR) und 95 %-KI wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach dem Histologie-Status (Nicht-Plattenepithel versus Plattenepithel), berechnet. • Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 herangezogen. Die Veränderungen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten gegenüber Baseline wurden deskriptiv zusammengefasst. • Die Verträglichkeitsparameter wurden mittels deskriptiver Statistik erfasst.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen:</u> Analysen der primären Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS sowie des sekundären Hauptwirksamkeitsendpunkts ORR wurden für folgende Subgruppen durchgeführt: • Alter (≤ 65, > 65 Jahre) • Geschlecht (weiblich, männlich) • Abstammung (weiß, nicht-weiß) • ECOG-PS (0, 1) • Geografische Region (Europa, Asien, Rest der Welt) • Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) <u>Sensitivitätsanalysen:</u> • Für OS und PFS wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen für Patienten mit einer PD L1-Tumorexpression ≥ 50 % auf Basis eines PD L1-Assay durchgeführt. • Für PFS wurden drei weitere Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Zensierungsregeln und Definitionen für PFS-Ereignisse durchgeführt. Die erste Sensitivitätsanalyse entsprach der primären Analyse, mit der Ausnahme, dass der Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie bei Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod vor Beginn der Folgetherapie als PFS-Ereignis betrachtet wurde. Die zweite Sensitivitätsanalyse entsprach ebenfalls der primären Analyse, mit der Ausnahme, dass Patienten mit Krankheitsprogression oder Tod nach dem Fehlen von mindestens zwei Tumorbeurteilungen zur letzten verfügbaren Tumorbeurteilung zensiert wurden. Die dritte Sensitivitätsanalyse erfolgte basierend auf den vom Prüfarzt bewerteten PFS-Ereignissen. • Für ORR wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die erste Sensitivitätsanalyse erfolgte auf Basis aller randomisierten Patienten, die mindestens eine valide Tumorbewertung nach Baseline aufwiesen oder vor der ersten geplanten Tumorbewertung verstarben. Die zweite Sensitivitätsanalyse basierte auf dem vom Prüfarzt bewerteten Ansprechen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschau-lichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-237 im Anschluss an diese Tabelle.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N=710 • Cemiplimab-Arm: N=356 • CTx-Arm: N=354 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N=697 • Cemiplimab-Arm: N=355 • CTx-Arm: N=342 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: N=710 • Cemiplimab-Arm: N=356 • CTx-Arm: N=354
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verlorene oder ausgeschlossene Patienten: N=358 (50,4 %) Cemiplimab-Arm: N=210 (59,0 %) • Unerwünschte Ereignisse: N=23 (6,5 %) • Tod: N=29 (8,1 %) • Lost to follow-up: N=3 (0,8 %) • Patientenentscheidung: N=9 (2,5 %) • Prüfarztentscheidung: N=5 (1,4 %) • Krankheitsprogression: N=133 (37,4 %) • Teilnahmewiderruf: N=8 (2,2 %) CTx-Arm: N=148 (41,8 %) • Unerwünschte Ereignisse: N=14 (4,0 %) • Tod: N=25 (7,1 %) • Lost to follow-up: N=4 (1,1 %) • Patientenentscheidung: N=7 (2,0 %) • Prüfarztentscheidung: N=5 (1,4 %) • Krankheitsprogression: N=84 (23,7 %) • Teilnahmewiderruf: N=9 (2,5 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die erste Visite des ersten Patienten erfolgte am 29.05.2017. Die geplante Studiendauer beträgt für die einzelnen Patienten 48 Monate. Die Screening-Phase erstreckte sich über maximal 28 Tage. Die Behandlungsphase für Patienten des Cemiplimab-Arms beträgt maximal 108 Wochen mit der Möglichkeit einer Verlängerung der Behandlung mit Cemiplimab in Kombination mit vier Zyklen einer CTx um bis zu 108 weitere Wochen für Patienten mit Krankheitsprogression während der initialen 108-wöchigen Behandlung. Die Behandlungsphase der Patienten des CTx-Arms beträgt 12 bis 18 Wochen mit der Möglichkeit des Cross-overs in den Cemiplimab-Arm für bis zu 108 weitere Wochen für Patienten mit Krankheitsprogression während der CTx-Behandlung. Die Nachbeobachtungsphase beträgt 55 Wochen mit anschließender Statusinformation alle drei Wochen bis Tod, lost to follow-up oder Teilnahmewiderruf. Der Datenschnitt für die Primäranalyse erfolgte am 01.03.2020.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

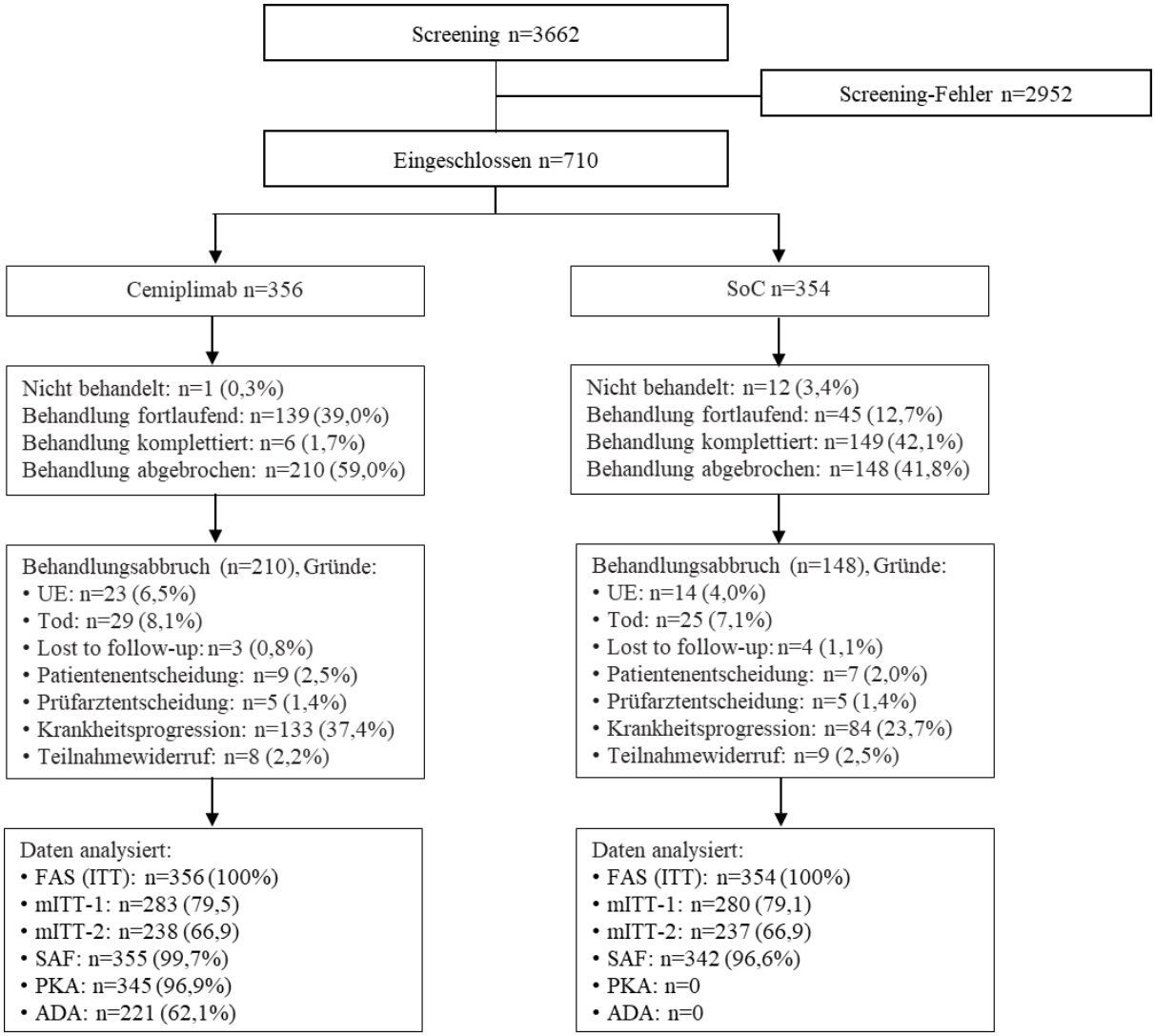


Abbildung 4-237: Flow Chart der Studie R2810-ONC-1624

Die Beschreibung der Methodik der für den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie KEYNOTE 024 findet sich im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) des pharmazeutischen Unternehmers MSD GmbH mit der Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274.

Die Beschreibung der Methodik der für den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie KEYNOTE 042 findet sich in den Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) des pharmazeutischen Unternehmers MSD GmbH mit den Vorgangsnummern 2019-04-01-D-447 und 2019-04-01-D-448.

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 4-240 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R2810-ONC-1624

Studie: R-2810-ONC-1624

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: R2810-ONC-1624	B

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:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Zuteilung zu einem der beiden Behandlungsarme erfolgte zufällig über ein interaktives webbasiertes Dialogsystem (IWRS).

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:

Die Zuteilung zu einem der beiden Behandlungsarme erfolgte zufällig über ein interaktives webbasiertes Dialogsystem.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines interaktiven webbasierten Dialogsystems. Eine objektive Erhebung der Endpunkte kann garantiert werden, da alle Endpunkte abschließend von einem verblindeten, unabhängigen Review-Komitee (*Independent Review-Committee*, IRC) bewertet wurden. Es gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet wurden. Weitere Verzerrungspotenziale liegen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (overall survival, OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Für die Auswertung wurde das modifizierte ITT-1-Set (mITT-1) berücksichtigt. Das mITT-1 umfasst alle Patienten der ITT-Population, die dem vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) von Cemiplimab entsprechend eine PD-L1-Tumorexpression von ≥ 50 % aufwiesen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts OS.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund der Definition des Ereignisses auch bei offenem Studiendesign ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im statistischen Analyseplan (SAP) definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des mITT-1, in das alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden, die die entsprechend dem vorliegenden AWG von Cemiplimab erforderliche PD-L1-Expression von ≥ 50 % aufwiesen. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Die Bewertung des PFS erfolgte allerdings durch ein verblindetes IRC.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Für die Auswertung wurde das mITT-1-Set berücksichtigt, das alle Patienten der ITT-Population umfasst, die dem vorliegenden AWG von Cemiplimab entsprechend eine PD-L1-Tumorexpression von ≥ 50 % aufwiesen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts PFS.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS ist als niedrig einzustufen, da die Bewertung durch ein verblindetes IRC auf Basis klar definierter, objektiver Kriterien (RECIST 1.1) erfolgte. Eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen konnte somit auch bei dem offenen Studiendesign ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Zur Analyse wurde das mITT-1-Set herangezogen, das alle randomisierten Patienten einschloss, die die entsprechend dem vorliegenden AWG von Cemiplimab erforderliche PD-L1-Expression von ≥ 50 % aufwiesen. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Die Bewertung der ORR erfolgte allerdings durch ein verblindetes IRC.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Für die Auswertung wurde das mITT-1-Set berücksichtigt, das alle Patienten der ITT-Population umfasst, die dem vorliegenden AWG von Cemiplimab entsprechend eine PD-L1-Tumorexpression von ≥ 50 % aufwiesen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts ORR.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR ist als niedrig einzustufen, da die Bewertung durch ein verblindetes IRC auf Basis klar definierter, objektiver Kriterien (RECIST 1.1) erfolgte. Eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen konnte somit auch bei dem offenen Studiendesign ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Zur Analyse wurde das mITT-1-Set herangezogen, das alle randomisierten Patienten einschloss, die die entsprechend dem vorliegenden AWG von Cemiplimab erforderliche PD-L1-Expression von ≥ 50 % aufwiesen. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ORR als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Die Bewertung der DOR erfolgte allerdings durch ein verblindetes IRC.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Für die Auswertung wurde das mITT-1-Set berücksichtigt, das alle Patienten der ITT-Population umfasst, die dem vorliegenden AWG von Cemiplimab entsprechend eine PD-L1-Tumorexpression von ≥ 50 % aufwiesen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts DOR.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DOR ist als niedrig einzustufen, da die Bewertung durch ein verblindetes IRC auf Basis klar definierter, objektiver Kriterien (RECIST 1.1) erfolgte. Eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen konnte somit auch bei dem offenen Studiendesign ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Zur Analyse wurde das mITT-1-Set herangezogen, das alle randomisierten Patienten einschloss, die die entsprechend dem vorliegenden AWG von Cemiplimab erforderliche PD-L1-Expression von ≥ 50 % aufwiesen. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DOR als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden nur diejenigen Patienten des mITT-1-Set berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl die Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung beider EORTC-Fragebögen verfügbar waren.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13.

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die Patienten nahmen die Beurteilung ihrer Krankheitssymptomatik mit Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation vor. Zudem bestand die Möglichkeit einer informativen Zensierung.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde von den Patienten unter Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation erhoben. Zudem bestand die Möglichkeit einer informativen Zensierung. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 somit als hoch zu bewerten.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden nur diejenigen Patienten des mITT-1-Set berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl die Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung des EORTC QLQ-C30-Fragebogens verfügbar waren.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30.

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die Patienten nahmen die Beurteilung ihrer Krankheitssymptomatik mit Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation vor. Zudem bestand die Möglichkeit einer informativen Zensierung.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde von den Patienten unter Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation erhoben. Zudem bestand die Möglichkeit einer informativen Zensierung. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 somit als hoch zu bewerten.

Endpunkt: Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, UE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Die Bewertung der Sicherheit erfolgte allerdings durch ein verblindetes, unabhängiges Datenüberwachungs-Komitee (*Independent Data Monitoring Committee*, IDMC) auf Basis der IDMC-Charter. Eine Einflussnahme des Arztes oder weiterer an der Behandlung beteiligter Personen konnte somit auch bei dem offenen Studiendesign ausgeschlossen werden.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Zur Analyse wurde das Safety Analysis Set (SAF) herangezogen, das alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Der Nichtberücksichtigungsanteil betrug weniger als 5 %. Das ITT-Prinzip wurde somit eingehalten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Nebenwirkungen (UE).

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen (UE) ist als niedrig einzustufen, da die Bewertung der Sicherheit durch ein IDMC auf Basis der IDMC-Charter erfolgte. Eine Einflussnahme des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen konnte somit auch bei dem offenen Studiendesign ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Zur Analyse wurde das SAF herangezogen, das alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Der Nichtberücksichtigungsanteil betrug weniger als 5 %. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Nebenwirkungen als niedrig eingestuft.

Die Einschätzung des Verzerrungspotential der für den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie KEYNOTE 024 findet sich im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) des pharmazeutischen Unternehmers MSD GmbH mit der Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274.

Die Einschätzung des Verzerrungspotential der für den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie KEYNOTE 042 findet sich in den Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) des pharmazeutischen Unternehmers MSD GmbH mit den Vorgangsnummern 2019-04-01-D-447 und 2019-04-01-D-448.